

Hengitystahdistettu sädehoito

Kandidaatintutkielma
(761385A-01 LuK-tutkielma)

Jimi Eskola

Fysiikan tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
2019

Tiivistelmä

Sädehoidossa tavoitteena on tuhota syöpäkudos ionisoivaa säteilyä käyttäen ja samanaikaisesti säästää ympäröivää normaalikudosta liialliselta säteilyltä, josta voi muuten olla seurauksena vakaviakin elämänlaatua häiritseviä sivuvaikutuksia. Näiden tavoitteiden saavuttamisessa eräs tärkeimmistä keinoista on hoidon tarkka kohdentaminen syöpäkudosta sisältäviin alueisiin. Etenkin hengitysliikkeestä aiheutuu merkittävää elinten liikettä, mikä vaikeuttaa hoidon kohdentamista etenkin rintakehän alueen syövässä. Hengitysliike on perinteisesti otettu huomioon tarpeeksi suurella syöpäkudosta sisältävän alueen ympärille määritellyllä ja sen liikkeen kattavalla sisäisellä marginaalilla, jolla varmistetaan kyseisen alueen saavan syöpäkudoksen tuhoava annos liikkeistä huolimatta. Tämä tosin aina lisää alueen viereisten normaalikudosten säteilyannosta, minkä johdosta joissain tapauksissa hoidettavalle alueelle ei voida antaa suurempaa annosta, mistä voisi olla potilaalle merkittävää kliinistä hyötyä. Hengityksen huomioivat hoitotekniikat tarjoavat tähän ongelmaan ratkaisuja. Niitä on käytettävä, jos hengitysliikkeestä aiheutuvat elinten liikelaajuudet ovat liian suuria tai jos niiden avulla voidaan säästää terve kudosta merkittävästi säteilyannokselta. Menetelmien avulla hengitysliikkeestä aiheutuvaa elinten liikettä saadaan vähennettyä tai säteilykeila pystyy seuraamaan kasvaimen liikettä. Näiden seurauksena hoidon kohdentaminen parantuu, minkä johdosta sisäistä marginaalia saadaan pienennettyä ja siten vähennettyä terve kudosten säteilyannosta ja usein kasvatettua hoitoannosta, mikä voi parantaa kliinistä vastetta. Potilaan kliinisen vasteen parantamisen täytyy aina olla tärkein tavoite ja oikeutus menetelmien käyttämiselle ja kehittämiselle.

Tutkielmassa kuvataan kliinisesti käytetyimpiä ja isosentrisillä hoitokoneilla toteutettavia hengitysliikkeen huomioivia sädehoitotekniikoita: vatsaa vasten painautuva levy (FSB-menetelmä), reaaliaikaisesti kasvainta seuraavat menetelmät ja hengitystahdistustekniikat. Tutkielmassa kuitenkin keskitytään kuvaamaan hengitystahdistustekniikoita, joihin luetaan mukaan myös hengityspidätystekniikat. Hengitystahdistustekniikassa potilas hengittää vapaasti ja säteilyä annetaan tietyssä vaiheessa hengityssykliä; hengityspidätystekniikassa potilas puolestaan pidättää hengitystään tietyssä hengityssyklin vaiheessa, jolloin hoito annetaan. Hengitystahdistustekniikoiden käyttö edellyttää jonkinlaista hengitysliikkeen johdosta liikkuvan kohteen mittaamista, jotta hengityssyklin vaihe saadaan selville. Eräitä käytetyimpiä mittausmenetelmiä esitellään tutkielmassa: vatsaa ympäröivä paineanturi, infrapunasäteilyä heijastava palikka rinnan päällä, ilmapirran mittaus suun kautta ja rintakehän tai ylävatsan alueen ihon pinnan optinen seuranta.

Asiasanat: hengityspidätys, hengitystahdistus, sädehoito

Lyhenneluettelo

4D TT, neliulotteinen tietokonetomografia

28

AAPM, American Association of Physicists in Medicine

ABC, Active-breathing Control

25

AP, anteriorinen-posteriorinen

ks. kuva 1a

CCD, charge-coupled device

CTV, clinical target volume

kliininen kohdealue 12

DIBH, deep-inspiration breath hold

syvän sisäänhengityksen pidätys 34

DRR, digitally reconstructed radiograph

digitaalisesti (laskennallisesti) rekonstruoitu röntgenkuva 11

FSB, forced shallow breathing

29

GTV, gross tumour volume

makroskooppisen kasvaimen alue 12

Gy, gray

absorboituneen annoksen yksikkö, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$

HU, Hounsfield unit

Hounsfieldin yksikkö

ICRU, international commission on radiation units and measurements

kansainvälinen säteilyn suureiden ja mittaamisen toimikunta

IM, internal margin

sisäinen marginaali 12

IMRT, intensity-modulated radiation therapy

intensiteettimuokattu sädehoito 14

ITV, internal target volume

sisäinen kohdealue 12

KKTT, kartiokeilatietokonetomografia**MLC, multileaf collimator**

moniliuskarajain

OAR, organ at risk

kriittinen elin, kriittinen normaalikudos tai riskielin 11

PTV, planning target volume

suunnittelukohdealue 13

RPM, Real-time Position Management

25

SABR, stereotactic ablative body radiotherapy

vartalon alueen stereotaktinen sädehoito 15

SBF, stereotactic body frame

stereotaktinen vartalokehikko 29

SBRT, stereotactic body radiation therapy

vartalon alueen stereotaktinen sädehoito 15

SGRT, surface-guided radiation therapy

pintaohjattu sädehoito 26

SI, superiorinen-inferiorinen

ks. kuva 1a

SM, set-up margin

asettelumarginaali 13

SRS, stereotactic radiosurgery

stereotaktinen sädekirurgia 15

SRT, stereotactic radiotherapy

stereotaktinen sädehoito 15

TT, tietokonetomografia

11

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	2
Lyhenneluettelo	3
Sisällysluettelo	6
1 Johdanto	8
2 Sätehoidosta	8
2.1 Tavoite ja vaikutusperusta	8
2.2 Keinoja tavoitteiden saavuttamiseksi	9
2.2.1 Paikallisen hallinnan antava annos	9
2.2.2 Fraktiointi	9
2.2.3 Hoitotekniset seikat	10
2.2.4 Muita keinoja	10
2.3 Sätehoidon hoitoketjun päävaiheet	11
2.3.1 Hoitopäätös ja suunnittelukuvaus	11
2.3.2 Annossuunnittelu	12
2.3.3 Sätehoitokerran toteutus	14
2.4 Stereotaktinen sädehoito	15
3 Sätehoidon tarkkuusvaatimuksista	16
3.1 Annosjakauman laskennan tarkkuus	16
3.2 Hoitolaitteen dosimetrinen ja mekaaninen tarkkuus	17
3.3 Hoidon kohdistuksen tarkkuus	17
4 Hengityksen anatomiaa ja fysiologiaa	19
5 Syövästä, joiden sädehoitoon hengityslieke vaikuttaa	20
5.1 Keuhkosityöpä	20
5.2 Rintasyöpä	21
6 Hengitysliekeen vaikutukset sädehoitoon	21
6.1 Hengitysliekkeestä aiheutuva kasvainten ja elinten lieke	22
6.2 Kuvantaminen ja annossuunnittelu	23
6.3 Hoitokerran toteutus	24
7 Hengitysliekeen huomioiminen sädehoidossa	24
7.1 Hengitysprofiilin mittausmenetelmiä	25
7.1.1 RPM-järjestelmä	25
7.1.2 Anzai-järjestelmä	25

7.1.3	ABC-menetelmä	25
7.1.4	AlignRT-järjestelmä	26
7.2	Kuvantaminen	28
7.2.1	Hidas TT	28
7.2.2	4D TT	28
7.3	FSB-menetelmä	29
7.4	Reaaliaikaisesti kasvainta seuraavat menetelmät	30
7.5	Hengitystahdistettu sädehoito	31
7.5.1	Yleistä	31
7.5.2	Hengitystahdistustekniikat	32
7.5.3	Hengityspidätystekniikat	33
	DIBH	34
	Esimerkki AlignRT-järjestelmän käytöstä	34
8	Yhteenveto	35
	Lähdeluettelo	37

1 Johdanto

Sädehoidon tavoitteena on saada syöpäkudoksen tuhoava säteilyannos osumaan tarkasti syöpäkudosta sisältäviin alueisiin ja samanaikaisesti säästää syöpäkudosta ympäröivää normaalikudosta säteilyltä. Etenkin ns. riskielimille määritellyjä annosrajoja ei tule ylittää, sillä muuten seurauksena on vakavia, jopa hengenvaarallisia sivuvaikutuksia. [1, 2]

Rintakehän alueella ilmenevien syöpien sädehoidossa hoidon kohdistamisen haasteena on hengitysliikkeestä aiheutuva rintakehän liike. Sillä on myös vaikutusta riskielinten, kuten sydämen ja keuhkojen, saamille säteilyannoksille. Esimerkiksi keuhkosyövän sädehoitoon hengitysliike ja keuhkokudoksen suojeleminen asettavat hoitoteknisiä haasteita. Hengitysliikkeen huomioimiseksi on kehitetty useita erilaisia hoitotekniikoita, joista kliinisesti käytetyimpiä ja isosentrisillä hoitokoneilla toteutettavia esitellään tässä tutkielmassa. Tutkielmassa kuitenkin keskitytään kuvaamaan hengitystahdistustekniikoita, joihin luetaan mukaan myös hengityspidätystekniikat.

Luvussa 2 esitetään lyhyesti sädehoidon tavoitteet, vaikutusperusta, ominaiset piirteet ja hoitoketjun päävaiheet. Luvussa 3 käsitellään sädehoidon tarkkuusvaatimuksia. Hengityksen anatomiaa ja fysiologiaa käsitellään luvussa 4 ja hengitysliikkeen huomioimisen kannalta olennaisia sädehoidettavia syöpiä luvussa 5. Luku 6 keskittyy kuvaamaan hengitysliikkeen vaikutuksia sädehoidon suunnitteluun ja toteutukseen. Viimeisenä luvussa 7 esitellään eri menetelmiä, joiden avulla hengitysliike pyritään huomioimaan sädehoidossa; erityisesti luvussa 7.5 esitellään hengitystahdistustekniikat.

2 Sädehoidosta

Sädehoito on yksi syövän hoitomuodoista leikkauksen ja lääkehoidon lisäksi [1]. Maailmanlaajuisesti 15 % syöpätapauksista hoidetaan pääasiallisesti sädehoidolla; yli puolet kaikista syöpäpotilaista saa sädehoitoa jossain vaiheessa hoitoaan. [3] Suomessa vuosittain todettujen uusien syöpätapausten määrä on kasvanut koko mittaushistorian ajan vuosina 1953–2016. Vuonna 2016 Suomessa syöpään sairastui noin 34 100 henkilöä. Samana vuonna todettu yleisin syöpä Suomessa oli naisilla rintasyöpä (4961 tapausta) ja miehillä eturauhassyöpä (5162 tapausta). Eniten syöpäkuolemia aiheutti miehillä keuhkosyöpä (1490 kuolemaa) ja naisilla rintasyöpä (888 kuolemaa). [4]

2.1 Tavoite ja vaikutusperusta

Sädehoidon tavoite on tuhota syöpäkudos ionisoivaa säteilyä käyttäen. Säteilyn suorien ja epäsuorien vaikutusten aiheuttamat muutokset soluissa ja niiden DNA:ssa saavat aikaan erilaisia kemiallisia prosesseja. Osa prosesseista vaurioittaa soluja ja

osa pyrkii näitä vaurioita korjaamaan. Lopputulemana osassa soluista tapahtuu riittävä määrä vaurioita, jonka seurauksena nämä solut kuolevat ja solunjakautuminen eli solukon kasvu estyy. [3] Näihin vaikutuksiin perustuen sädehoidossa pyritään saavuttamaan syövän paikallinen hallinta (local control), jolla tarkoitetaan kasvaimen ja sen lähiympäristöön levinneiden mikroskooppisten pesäkkeiden täydellistä tuhoutumista. Tämä pienentää todennäköisyyttä syövän paikalliselle uusiutumiselle ja taudin leviämislle eli etäpesäkkeiden muodostumisille [5].

Myös syöpäkudoksen ympärillä oleva terve- eli normaalikudos altistuu väistämättä säteilylle. Normaalikudoksen annos pystytään kuitenkin eri hoitoteknisin menetelmin pitämään pienempänä verrattuna kasvaimelle annettavaan annokseen, jolloin normaalikudosten sivuvaikutusten riski pienenee. Lisäksi syöpäsolukko on yleensä herkempi säteilylle kuin normaalisolukko ja normaalisolukolla on parempi kyky korjata syntyneitä vaurioita eli uusiutua. [2] Sädehoidon hyödyt saavutetaankin vain, jos kasvain reagoi riittävässä määrin säteilylle eli on sädeherkkä ja jos annos pystytään kohdistamaan tarkasti syöpäkudosta sisältävään alueeseen, johon voidaan antaa paikallisen hallinnan edellyttämä annos ilman, että viereisten normaalikudosten annosrajat ylittyvät [1]. Muussa tapauksessa sädehoidolla ei saavuteta paikallista hallintaa ja syöpä uusiutuu paikallisesti [5] tai sivuvaikutukset huonontavat elämänlaatua liikaa ollen jopa hengenvaarallisia.

2.2 Keinoja tavoitteiden saavuttamiseksi

Sädehoitoon on vuosikymmenien saatossa vakiintunut lukuisia piirteitä hoidon tavoitteiden saavuttamiseksi. Merkittävimpiä näistä ovat lukuisten hoitoteknisten seikkojen lisäksi paikallisen hallinnan antava annos ja hoidon fraktiointi, uutena esimerkkinä on mm. biologisesti optimoitu sädehoito.

2.2.1 Paikallisen hallinnan antava annos

Paikallinen hallinta edellyttää tarpeeksi suuren kokonaisannoksen antamista syöpäkudosta sisältävään alueeseen tarpeeksi lyhyessä ajassa. Kokonaisannoksen suuruus riippuu kasvaintyyppistä ja kasvaimen koosta, sillä eri kasvainkudoksilla on erilainen sädeherkkyys. Samalla kuitenkin ei tule ylittää ympäröivien normaalikudosten ja riskielinten annosrajoja. Ongelma ratkaistaan hoitoteknisillä seikoilla ja fraktioinnilla. [1]

2.2.2 Fraktiointi

Sädehoito toteutetaan lähes poikkeuksetta fraktioituna eli hoitokertoina, jolloin kokonaisannos jaetaan annettavaksi kerta-annoksina määrättyssä aikataulussa. Yleisimmin fraktioinnissa annetaan noin 2 Gy:n kerta-annoksia viitenä päivänä viikossa arkipäivisin kunnes kokonaisannos tulee täyteen. Kliinisesti on kuitenkin havaittu, että säteilyn biologinen vaikutus pienenee niin kasvaimessa kuin normaalikudok-

sessä eli solujen elossaolo-osuus kasvaa, kun kokonaisannos jaetaan annettavaksi pienempinä kerta-annoksina. Motiivi fraktioiden käytölle onkin normaalikudosten säteilyvaurioiden vähentäminen ilman, että syöpäkudoksen saamat vauriot vähenevät. Fraktioinnissa on kyse herkän tasapainon löytämisestä kasvaimen paikallisen hallinnan ja normaalikudosten sivuvaikutusten hillitsemisen välillä. [1, 6]

2.2.3 Hoitotekniset seikat

Hoitoteknisistä seikoista olennaisimpia ovat annosjakauman muotoileminen sädehoitettavan alueen muotoiseksi ja hoidon tarkka kohdistaminen kyseiselle alueelle. Näitä ja muita hoitoteknisiä ratkaisuja käsitellään hoitoketjun kuvaamisen yhteydessä luvussa 2.3 ja tarkasteltaessa sädehoidon tarkkuusvaatimuksia luvussa 3. Tekniikoita kohdistamisen varmistamiseksi hengitysliikkeestä johtuen kuvataan luvussa 7.

Sädehoito voidaan jakaa ulkoiseen ja sisäiseen sädehoitoon. Ulkoisessa sädehoidossa kasvainta säteilytetään kehon ulkopuolelta tulevalla säteilyllä, joka on nykyisin yleensä peräisin lineaarikiihdyttimestä. Säteilytys tehdään joko fotoneilla tai varatuilla hiukkasilla, yleisimmin elektroneilla. Sisäisessä sädehoidossa elimistöön viedään säteilylähde, joka radioaktiivisessa hajoamisessa säteilyttää hoitokohdetta. [7] Hengitystahdistusmenetelmät koskevat ulkoista sädehoitoa.

Tässä tutkielmassa keskitytään rajoitettuun mutta hyvin olennaiseen osaan hoitoteknisistä seikoista: hoidon kohdistamiseen hengitysliikkeen huomioivien hoitotekniikoiden avulla (luku 7), erityisesti hengitystahdistustekniikoiden avulla (luku 7.5).

2.2.4 Muita keinoja

Yhdistelmähoidoilla, esimerkiksi leikkauksen jälkeisellä sädehoidolla, paikallisia uusiutumia on saatu vähennettyä [5]. Parempia hoitotuloksia on joidenkin syöpien kohdalla saatu myös samanaikaisella lääkehoidolla, jossa perinteisesti on käytetty solunsalpaajia (kemosädehoito) ja josta uusimpana esimerkkinä ovat biologisesti kohdennetut lääkkeet [3, 8]. Tieto sädeherkkyyteen vaikuttavista fysiologisista tekijöistä on kasvanut, mikä on johtanut molekyyli-tason kohteiden tunnistamiseen, joihin vaikuttamalla biologisilla lääkkeillä sädehoidon yhteydessä pystytään mahdollisesti parantamaan paikallista hallintaa ja pienentämään normaalikudoksen sivuvaikutuksia [9].

Biologisesti optimoidussa sädehoidossa käytetään toiminnallisista kuvauksista saatuja tietoja epätasaisen annosjakauman suunnitteluun hoidettavalle alueelle, jossa suurempi annos annetaan biologisesti tärkeisiin kohtiin. Esimerkiksi säteilyä paremmin kestäville vähähappisille alueille syöpäkudoksessa voitaisiin antaa suurempi annos. [9]

2.3 Sätehoidon hoitoketjun päävaiheet

Sätehoidon tyypillinen suunnittelun ja hoidon ketju koostuu nykyisin seuraavissa alaluvuissa läpikäytävistä vaiheista. Luvut perustuvat pääosin viitteeseen [1] ellei toisin mainita.

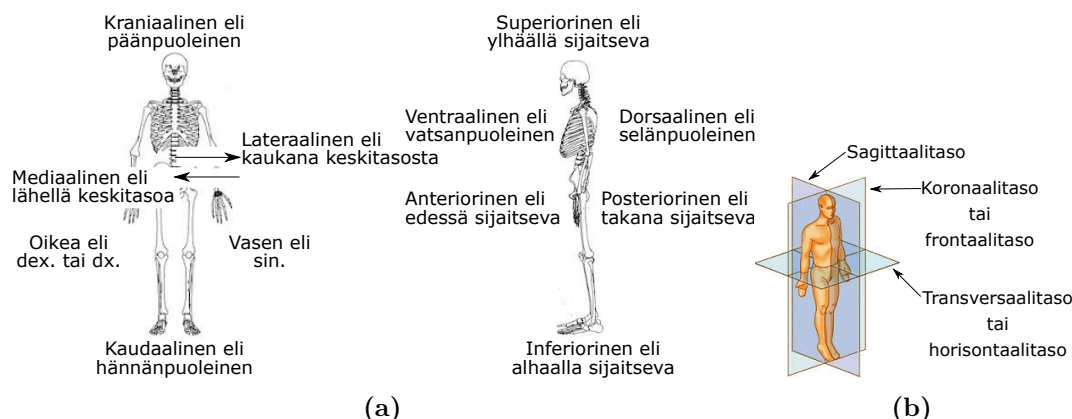
2.3.1 Hoitopäätös ja suunnittelukuvaus

Syövän hoidon alussa on esimerkiksi kuvantamistutkimuksilla ja koepalan otolla saatu selville syöpäkasvaimen kudostyyppi ja syövän levinneisyysaste¹. Diagnoosiin perustuen lääkäri päättää hoitotavasta. Käytännössä ne ovat joko leikkaus, sädehoito tai lääkehoito, tai näiden jokin yhdistelmä. Jos hoidossa päädytään käyttämään sädehoitoa, antaa lääkäri lähetteen sätehoidon suunnittelukuvaukseen, jota varten läheteessä eritellään alustavasti muun muassa kuvausalue, hoitoasento, referenssipisteen paikka iholla ja fiksaatiot.

Suunnittelukuvaus koostuu tyypillisesti seuraavista vaiheista.

1. Päädetään potilaan lopullinen hoitoasento, jonka toistettavuuden varmistamiseksi potilaalle asetetaan valitut fiksaatiovälineet, joita ovat mm. erilaiset muotit, tuet, maskit, tyyny, patjat ja telineet.
2. Otetaan tavallisen röntgenkuvan kaltainen kuva tietokonetomografialaitteella (TT-laitteella). Tämän avulla katsotaan, että kuvausalue kattaa hoidon suunnittelun kannalta keskeiset, halutut rakenteet.
3. Potilaan iholle merkitään ns. ulkoinen referenssipiste tatuoimalla ja TT-kuvauksen ajaksi myös lyijyhaulilla, jotta se näkyisi leikekuvissa. Ulkoista referenssipistettä käytetään myöhemmin annossuunnittelussa ja ennen jokaista hoitokertaa apuna potilaan kohdistamisessa hoitokenttien suhteen. Lisäksi iholle ja fiksaatiovälineisiin merkitään muita ns. asettelumerkkeitä (alignment markings), joiden avulla varmistetaan hoitoasennon toistettavuus.
4. Potilaasta otetaan TT-leikekuvat määritellyltä kuvausalueelta. TT-leikekuvat ovat transversaalileikekuvia potilaasta (kuva 1b). Leikekuvia otetaan haluttu matka SI-suunnassa (kuva 1a) ja halutulla leikevälillä. Niistä rekonstruoidaan muiden leikesuuntien (sagittaali ja koronaali) leikekuvat sekä myöhemmin annossuunnittelussa asettelukentän kuvat. Näitä alkuperäisistä TT-leikkeistä laskennallisesti rekonstruoituja kuvia kutsutaan DRR-kuviksi (digitally reconstructed radiograph). TT-kuvauksen avulla paikallistetaan sädehoidettavat alueet ja niitä ympäröivät terveet kudokset ja riskielimet kolmiulotteisesti. Kriittinen elin, kriittinen normaalkudos tai riskielin (organ at risk, OAR) on tervettä kudosta, joka sijaintinsa ja kestävänsä maksimiannoksen (sädeherk-

¹Syövän levinneisyysaste (stage) määräytyy yhdistelmänä primaarikasvaimen koosta, levinneisyysasteesta lähi-imusolmukkeisiin ja etäpesäkkeiden olemassaolosta. Levinneisyysaste ilmaistaan roomalaisilla numeroilla I-IV, joissa esimerkiksi I tarkoittaa paikallista, lähtöelimeen rajoittunutta



Kuva 1. (a) Kehon anatomiset suunnat. (b) Kehon leiketasot. Kuvaan on piirretty vain keskeisimmät ko. tasoista. (Nimitykset lähteestä Nienstedt ym. [11].)

kyiden) suhteen vaikuttaa oleellisesti hoidon annoksen määräytymiseen ja hoidon suunnitteluun [10].

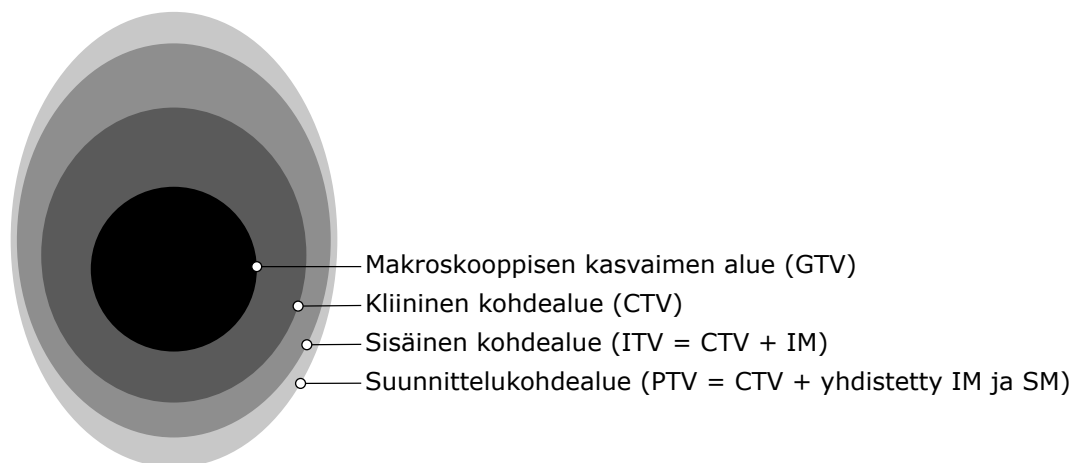
2.3.2 Annossuunnittelu

Annossuunnittelussa TT-leikkeistä muodostettuun kolmiulotteiseen tilavuuteen suunnitellaan annosjakauma niin, että sädehoidettavalle alueelle saadaan lääkärin määräämä annos ja aluetta ympäröivien riskielinten saamat annokset eivät ylitä niille asetettuja annosrajoja. Annossuunnittelu voidaan karkeasti jakaa biologiseen ja fysikaaliseen annossuunnitteluun.

Biologisen annossuunnittelun tekee lääkäri, ja siinä määritellään eräitä ns. sädehoidon kohdealueita, kriittiset elimet ja niiden annosrajat sekä hoidon aikataulu, kokonaisannos, kerta-annos ja fraktioiden lukumäärä. Kansainvälinen säteilyn suureiden ja mittaamisen toimikunta (international commission on radiation units and measurements, ICRU) on määritellyt sädehoidon kohdealueet seuraavalla tavalla.

Makroskooppisen kasvaimen alue (gross tumour volume, GTV) on alue, josta syöpäkasvainkudosta on tunnistettavissa eri kuvantamismenetelmillä. Kliininen kohdealue (clinical target volume, CTV) on alue, joka sisältää GTV:n lisäksi syövän todennäköisen mikroskooppisen leviämisen alueen. Siten sen oletetaan sisältävän kaikki tuhottavaksi haluttavat syöpäkudokset. CTV:hen on saatava riittävä annos, jotta kasvaimen paikallinen hallinta toteutuisi. ICRU on myös määritellyt ns. sisäisen kohdealueen (internal target volume, ITV). Se on alue, johon on CTV:n lisäksi lisätty sisäinen marginaali (internal margin, IM). Sisäinen marginaali ottaa huomioon fysiologisista seikoista johtuvat muutokset CTV:n koossa, muodossa ja sijainnissa hoidon aikana suhteessa johonkin sisäiseen referenssipisteeseen. Sisäinen marginaali määritetään yleiseen anatomiseen ja fysiologiseen tietoon perustuen tai esimerkiksi neliulotteisella TT -kuvantamisella, jolla nähdään CTV:n ja elinten liikelaajuudet

kasvainta ja IV jo laajalle levinnyttä syöpää. [1]



Kuva 2. Sädehoidon kohdealueita. (Mukailee lähdettä Khan [12].)

koko hengityssyklin ajalta (luku 7.2.2). Myös käytetystä hoitotekniikasta riippuen voidaan eri tavoin huomioida tai jopa hallita CTV:n liikettä ja saada sisäistä marginaalia pienennettyä. Lisäksi määritetään suunnittelukohdealue (planning target volume, PTV), johon on CTV:n ja sisäisen marginaalin lisäksi sisällytetty asettelumarginaali (set-up margin, SM). Asettelumarginaali ottaa huomioon potilaan hoidonaikaisen liikkeen ja asettelupätarkkuudet. PTV:llä varmistetaan, että koko CTV saa varmasti määrätyn annoksen asetteluvirheistä ja anatomisista muutoksista huolimatta ja riskielinten asettamat rajoitukset huomioiden. [12, 13] Käsitteellä hoidon kohdealue (target area, target volume) viitataan tässä tutkielmassa ja yleensäkin PTV:hen, koska se on alue, jota käytännössä halutaan sädehoitaa. Edellä määriteltyjä alueita on havainnollistettu kuvassa 2. Kohdealueiden määrittämiseen liittyviä ongelmia hengitysliikkeestä johtuen käsitellään luvussa 6.2. Jos hoidon kohdealueen läheisyydessä on riskielimiä, piirretään myös näille niiden liikettä huomioivat marginaalit [13]. Riskielimien annosrajoja tarkasteltaessa huomioidaan nämä marginaalit sisältävät tilavuudet. Kohdealueiden ja elimien rajaamista kutsutaan segmentoinniksi [12].

Hoidon kohdealueiden ja terveiden kudosten määrittämistä TT-leikkeisiin voidaan parantaa käyttämällä lisäksi muita kuvantamismenetelmiä, joista saadut kuvat yhdistetään (fuusioidaan) TT-leikkeisiin; esimerkiksi TT- ja magneettikuvat voidaan yhdistää toisiinsa ja erottaa pehmytkudoksia paremmin [8].

Lääkäri piirtää ja määrittää TT-leikkeisiin ainakin CTV:n. Klinikasta riippuen riskielimet määrittää joko lääkäri tai annossuunnittelija, mutta etenkin vaikeammin tunnistettavien rakenteiden – kuten aivojen hippokampuksen – kohdalla lääkärin tulisi tehdä määrittäminen. Riskielimille määritetään annosrajat, joita ei tule ylittää; rajat annetaan joko annosrajana tai tilavuutena, johon ei saa mennä annosrajaa suurempaa annosta. Lisäksi lääkäri päättää PTV:hen annettavasta kerta-annoksesta, fraktioiden lukumäärästä, kokonaisannoksesta ja hoidon aikataulusta. Nykyisin annossuunnitteluhjelmat pystyvät automaattisesti määrittämään PTV:n lisäämällä marginaalit CTV:n ympärille. Usein myös annossuunnittelija itse päättää PTV:n tiettyjen sään-

töjen mukaan, kuten hoidossa saavutettavissa olevaan asettelutarkkuuteen ja CTV:n ja elinten liikelaajuuksiin perustuen.

Fysikaalisessa annossuunnittelussa tekniikkaa ja fysiikkaa hyödyntäen etsitään keinot, joilla biologisen annossuunnittelun vaatimukset täytetään. Hoitotekniikan valinta perustuu hoidolle asetettuihin tavoitteisiin, käytettävissä oleviin resursseihin ja vaadittuun tarkkuuteen. Hoitotekniikoita hengitysliikkeen huomioimiseksi käsitellään luvussa 7. Valittu hoitosäteily ja -energia vaikuttavat siihen, mille syvyyksille säteily kohdistuu: ihon pintaa lähellä oleville ja siihen rajoituville kohdealueille käytetään elektroneita, syvemmällä sijaitseville ja syvyyssuuntaisille alueille puolestaan fotoneita. Energiaa kasvattamalla annosmaksimi siirtyy syvemmälle. Kenttäjärjestelyissä valitaan kenttien suunnat, koot, määrät ja moniliuskarajainten (multileaf collimator, MLC) geometria. Annosjakauman tasaisuuteen vaikutetaan kenttien painotuksilla ja dynaamisilla kiiloilla.

Edellä kuvattu on ns. suoraa annoslaskentaa. Käänteisessä annoslaskennassa (inverse planning, reverse planning) PTV:lle määritetään haluttu annos ja riskielimille annosrajat, jonka jälkeen annoslaskentaohjelmisto pyrkii laskennallisesti löytämään asetettujen tavoitteiden mukaisen optimaalisen kenttäjärjestelyn. Optimoinnin eri vaiheisiin on kuitenkin mahdollista vaikuttaa. Käänteistä annoslaskentaa käytetään intensiteettimuokatuissa hoitotekniikoissa (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), joilla hoitoannos pystytään rajaamaan entistä tarkemmin monimutkaisien kohdealueen muotoiseksi samanaikaisesti pienentäen huomattavasti ympäröiviin normaalikudoksiin kohdistuvaa annosta [14].

Annossuunnittelun lopuksi määritetään myöhemmin potilaan hoitoon asettelussa tarvittavat DRR- tai TT-kuvat. Hoitokentät kohdistetaan potilaan suhteen kohdistamalla potilas hoitokenttien isosentripisteeseen, joka on piste, jossa kenttien akselit leikkaavat hoitolaitteen kanturikulmasta riippumatta [10]. Lähtökohtaisesti isosentripiste on sama kuin suunnittelukuvauksessa määritelty ulkoinen referenssipiste (TT-leikekuvan lyijyhauli). Sitä voidaan kuitenkin päätyä siirtämään referenssipisteen suhteen. DRR-kuvat ovat yleensä isosentripisteen suhteen kaksi toisiaan vastaan kohtisuorassa olevaa asettelukenttää potilaan edestä ja sivulta; ne rajataan sisältämään sisäisiä referenssipisteitä, jotka ovat selvästi tunnistettavia ja stabiileja² anatomisia rakenteita.

2.3.3 Säteihoitokerran toteutus

Potilaan sädehoito koostuu useista sädehoitokäynneistä, joista jokaisen aikana hänelle annetaan yksi fraktio eli hoitokerta kuhunkin kohdealueeseen. Usein kohdealueita on kuitenkin vain yksi. Fraktion aikana kerta-annos annetaan kohdealueeseen yhdestä tai useammasta kentästä riippuen käytetystä sädehoitotekniikasta. Esimerkiksi rintasyövän hoidossa rinnan osittaisen leikkauksen jälkeen tyypillinen sädehoito koostuu

²Eivät liiku merkittävästi esimerkiksi hengitysliikkeestä johtuen.

25 fraktiosta, joita annetaan kerran päivässä 5 viikon ajan arkipäivisin ja yhden hoitokerran kerta-annos on 2 Gy. Hoidon kohdealueen saama kokonaisannos on tällöin 50 Gy.

Ennen jokaisen fraktion antamista potilas asetellaan suunnittelukuvausta vastaavaan hoitoasentoon fiksaatiovälinein ja hoidon isosentri paikallistetaan potilaan suhteen kohdistamalla potilas niin, että ulkoinen referenssipiste ja asettelumerkit ovat linjassa hoituhuoneen laservalojen kanssa. Laservalot leikkaavat toisensa isosentrissä. Tämän jälkeen hoitokohteen asettelu isosentrin suhteen vielä varmistetaan tarkemmin asettelun tarkistuskuvilla (set-up verification image). Tarkistuskuvat otetaan joko koneen hoitosäteilyllä tai sädehoitolaitteen yhteyteen integroidulla röntgenkuvauslaitteella, jolla voidaan ottaa röntgenkuvia, jatkuvaa röntgenkuvaa (fluoroskooppi) tai kartiokeilatietokonetomografiakuvia (KKTT-kuvia). Näistä röntgen- ja KKTT-kuvat ovat nykyisin yleisimpiä. Asettelun tarkistuskuvia verrataan annossuunnittelussa vastaavasta geometriasta otettuihin DRR- tai TT-kuviin. Tämä mahdollistaa hoidon osuvuuden tarkistamisen ja potilaan uudelleenkohdistamisen välittömästi ennen hoitoa. Tarkistuskuvien avulla hoidon asettelun systemaattisia virheitä on saatu pienennettyä [15].

2.4 Stereotaktinen sädehoito

Stereotaktinen sädehoito (stereotactic radiotherapy, SRT) annetaan muutamana fraktionana ja suurilla kerta-annoksilla (5–20 Gy) pieneen kohdealueeseen (halkaisija 3–50 mm). Yhden fraktion sisältävän hoidon kohdalla puhutaan stereotaktisesta sädekirurgiasta (stereotactic radiosurgery, SRS). [1, 12] SRT-lyhenteellä viitataan aivokasvainten stereotaktiseen hoitoon; vartalon alueen stereotaktisista sädehoidoista puhuttaessa käytetään SBRT- (stereotactic body radiation therapy) tai SABR-lyhennettä (stereotactic ablative body radiotherapy) [16].

Suurista kerta-annoksista johtuen stereotaktisissa hoidoissa tulee normaalia tarkemmin rajata annosjakauma kohdealueen muotoiseksi ja kohdistaa säteily kohdealueelle. Hoidon kohdistamisessa käytetään usein ulkoista koordinaatistoa varmistamaan erityisen tarkka kohdistus, esimerkiksi päänaalueen hoidoissa käytetään kalloon ruuveilla kiinnitettävää telinettä ja vartalon alueen hoidoissa telinettä, jonka sisällä on tyhjiöpatja. Nykyiset tarkistuskuvien otot (röntgen- ja KKTT-kuvat) kuitenkin mahdollistavat hoidon niin tarkan kohdistamisen, ettei ulkoista koordinaatistoa välttämättä enää tarvita. Säteilyä annetaan useista suunnista ja tasoista pienillä ja tarkoin rajatuilla kentillä samaan isosentriin joko perinteisesti tai IMRT:llä. Näin pyritään välttämään viereisten riskielinten liiallista säderasitusta ja varmistamaan, että kohdealue saa määrätyn annoksen. Stereotaktista sädehoitoa annetaan, jos leikkaus ei ole mahdollinen ja normaalin sädehoidon tarkkuus ei ole riittävä. Tekniikalla hoidettiin ennen pääasiassa aivokasvaimia, mutta nykyisin myös vartalon alueen kohteita, kuten keuhko- ja maksakasvaimia. [1, 12] Tämän johdosta hengitysvälikkeen

huomioiminen on tullut tärkeäksi myös stereotaktisissa hoidoissa.

3 Sädehoidon tarkkuusvaatimuksista

Kuten jo edellisessä luvussa on kuvattu, sädehoidossa tavoitellaan tasapainoa kasvaimen paikallisen hallinnan ja terveiden kudosten sivuvaikutusten minimoimisen välillä. Nämä sädehoidossa tavoiteltavat hyödyt valuvat hukkaan, jos annossuunnitelman mukaiset annosjakaumat hoidon kohdealueelle ja terveisiin kudoksiin eivät tarpeeksi hyvin vastaa potilaan todellisuudessa saamaa annosjakautamaa. Tämä johtuu siitä, että kudos- ja kasvainvasteen todennäköisyydet annoksen funktiona, ns. annosvastekäyrät, ovat jyrkkiä, jolloin pienetkin poikkeamat tavoitellussa annoksessa aiheuttavat suuria muutoksia kudos- ja kasvainvasteiden todennäköisyyksissä. Suunnitellun annoksen liian suuresta epätarkkuudesta seuraa siten herkästi paikallisen hallinnan menetys tai sivuvaikutuksia terveille kudoksille tai molemmat. Kaikki hoidon kohdealueen ja normaalikudosten annoksiin vaikuttavat tekijät vaikuttavat siten myös hoidon lopputuloksen laatuun. ICRU:n suosituksen mukaan hoitoannoksen kokonaisvirhe saa enimmillään olla 5 % hoidon kohdealueella. Tässä tutkielmassa sädehoidon tarkkuusvaatimuksilla tarkoitetaan tekijöitä, jotka vaikuttavat potilaalle suunnitellun ja toteutuneen annosjakautaman väliseen poikkeavuuteen. Toteutuneen annosjakautaman kokonaistarkkuuteen vaikuttavat monet tekijät, joista merkittävimmät esitellään seuraavissa alaluvuissa. [1]

3.1 Annosjakautaman laskennan tarkkuus

Annossuunnitteluohjelmiston annoslaskenta-algoritmi perustuu yleensä johonkin malliin siitä, miten säteily vuorovaikuttaa matkallaan lineaarikiihdyttimestä elimistöön ja elimistön sisällä. Algoritmi koostuu mallista, laskentamenetelmistä ja malliin syötettävistä parametreista. Eräs esimerkki vaadittavista parametreista on TT-leikkeiden HU-arvot (Hounsfield unit), joiden tulisi vastata potilaan elektronitiheyttä mahdollisimman hyvin. Jos TT-laitevalmistajalla nämä määritykset ovat huonot, eivät annoslaskennan tulokset vastaa todellisuutta. Toinen esimerkki parametreista ovat annoslaskentaohjelmistolle ilmoitetut sädehoitolaitteen ominaisuudet, joiden mittaaminen tehdään lineaarikiihdyttimen käyttöönoton yhteydessä. Algoritmin tarkkuus määritetään vertaamalla ohjelman antamia annosjakautamia lineaarikiihdyttimeltä mitattuihin todellisiin jakaumiin. [12] Suurempia epätarkkuuksia esiintyy suuria kudostiheyseroja sisältävillä alueilla, kuten keuhkoissa [8]. Tällaisia alueita sisältävissä hoidoissa suositellaan käytettäväksi kaikista tarkinta annossuunnitteluohjelmiston annoslaskenta-algoritmia [17]. Annossuunnitteluohjelman laskennan annosjakautaman virheen tulee olla alle 3 %, mutta mielellään alle 2 % [1].

3.2 Hoitolaitteen dosimetrinen ja mekaaninen tarkkuus

Hoitolaitteilta vaaditaan sekä tietyn tasoista dosimetrista eli annoksen tuottamisen ja laskemisen tarkkuutta että mekaanista tarkkuutta. Tarkkuuksia määrittelevät niin kansainväliset, kansalliset kuin laitevalmistajien omat standardit, joita laitevalmistajien ja sädehoitoklinikoiden on noudatettava. [12] Esimerkiksi Suomessa säteilylaki edellyttää, että sädehoitoklinikat noudattavat säteilyturvakeskuksen määräyksiä sädehoidon laitteiden käytönaikaisista hyväksyttävyyksivaatimuksista [18]. Laitteiden tarkkuudet paranevat tekniikan kehittymisen myötä. Yleensä laitevalmistajilla standardit ovat jopa tiukempia kuin mitä kansainväliset ja kansalliset standardit vaativat. Hoitolaitteiden tarkkuuden tasoa myös valvotaan kaikissa sädehoitoyksiköissä säännöllisesti tehtävillä laadunvalvontamittauksilla.

3.3 Hoidon kohdistuksen tarkkuus

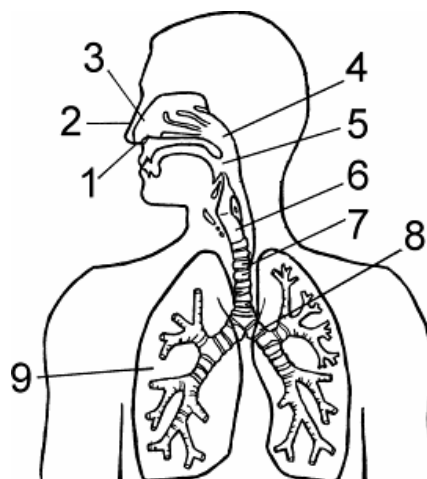
Sädehoitojakson kuluessa potilaan hoitoon asettelussa ja anatomiasa tapahtuu jossain määrin vaihtelua verrattuna tilanteeseen suunnittelukuvauksessa. Nämä aiheutuvat pääasiassa potilaan väärästä asettelusta, potilaan liikkumisesta hoidon aikana ja sisäisistä anatomisista muutoksista. Hoidon kohdistuksessa on kyse potilaan kehon saamisesta mahdollisimman hyvin suunnittelukuvausta vastaavaan, TT-kuvapakan mukaiseen geometriaan eli potilaan saamista suunnittelukuvausta vastaavaan hoitoasentoon, hänen sijoittamista hoidon isosentripisteeseen ja sisäisten anatomisten muutosten huomioon ottamista. [1, 13]

Hoitoon asettelulla tarkoitetaan potilaan saamista suunnittelukuvausta vastaavaan hoitoasentoon ja hänen sijoittamista isosentripisteeseen. Hoitoasennon toistettavuus ja vakioisuus varmistetaan fiksaatiovälinein ja linjaamalla asettelumerkit ja ulkoinen referenssipiste oikein isosentripisteen suhteen hoituhuoneen laservalojen avulla. Linjaaminen tapahtuu potilaan asentoa muuttamalla ja hoitopöytää säätämällä. Tämän jälkeen potilaan hoitoasento ja sijainti isosentrin suhteen varmistetaan vertaamalla asettelun tarkistuskuvia annossuunnittelun DRR- tai TT-kuviin. Vertailun perusteella tehdään tarvittavat muutokset hoitoasennossa ja sijainnissa. Tarkistuskuvilla havaitut asettelukorjaukset ovat olleet pienimmillään noin 2 mm pään ja niskan alueen hoidoissa ja suurimmillaan 10–20 mm lantion alueen hoidoissa [13]. Tarkistuskuvilla pyritään samaan lopullinen varmuus oikeasta hoitoasennosta ja sijainnista isosentrin suhteen ennen fraktion antamista. Käytetyn tekniikan mahdollistamasta tarkkuudesta ja klinikkakohtaisesta asettelutarkkuudesta riippuen annossuunnittelussa riskielimien ja CTV:n ympärille lisätään asetteluvirheen huomioiva marginaali. Asettelun tarkistuskuvien otto on mahdollistanut asettelumarginaalien pienentämisen, mikä puolestaan on alentanut ympäröivien terve kudosten saamaa annosta. [1, 13]

Fraktioiden aikana ja niiden välillä kohdealueen, riskielinten ja muun ympäröivän normaalkudoksen sijainti, muoto ja koko muuttuvat jossain määrin. Näitä anato-

misia muutoksia kutsutaan yleensä yhteisnimellä elinten liikkeiksi (organ motion). Liikkeet aiheutuvat hengityselimistön, lihaksiston, verenkiertoelimistön ja suoliston toiminnasta [17]. Fraktioiden välistä elinten liikettä aiheuttavat kaikki edellä mainitut toiminnot. Fraktion aikaiset liikkeet sen sijaan aiheutuvat pääosin hengitysliikkeestä ja sydämen liikkeestä, joiden vaikutukset rajoittuvat pääasiassa rintakehän ja vatsan alueen elimiin [19]. Hengitysliikkeestä aiheutuvia elinten liikkeitä käsitellään luvussa 6.1. Elinten liikkeiden seurauksena kohdealueen ja riskielinten saama annosjakauma voi poiketa huomattavastikin suunnitellusta annosjakaumasta. Poikkeaman suuruus riippuu liikkeiden suuruudesta, käytetystä hoitotekniikasta sekä kohdealueita ja riskielimiä ympäröivien marginaalien suuruuksista. Perinteisesti poikkeamat on pyritty minimoimaan CTV:n ympärille tehtävillä elinten liikkeet huomioivilla sisäisillä marginaaleilla (edellä mainitun asettelumarginaalin lisäksi), kuten luvussa 2.3.2 kuvattiin. Marginaalit kuitenkin kasvattavat kohdealueen ympärillä olevien terve kudosten saamaa annosta. Nykyisin käytössä olevilla tekniikoilla, kuten IMRT, hoitoannosjakauma pystytään rajaamaan kohdealueen muotoiseksi, jonka reunoilla annosgradientit ovat jyrkkiä. Tämä vähentää viereisten terve kudosten saamaa annosta, mutta asettaa entistä suurempia vaatimuksia hoidon kohdistukselle, sillä kohdistuksen epäonnistumisesta seuraa herkemmin aliannos kohdealueelle ja yliannos riskielimille. Fraktion aikaisten elinten liikkeiden huomioiminen kohdentamisessa on nykyisin mahdollista fraktiota ennen tapahtuvan kohdentamisen lisäksi; tekniikoita fraktion aikaisen hengitysliikkeen aiheuttamien anatomisten muutosten huomioimiseksi käsitellään luvussa 7. Tekniikoiden ansiosta sisäistä marginaalia voidaan pienentää, mikä puolestaan pienentää terve kudosten säderasitusta. Fraktioiden välillä tapahtuvaa elinten liikettä pystytään huomioimaan esimerkiksi TT-tarkistuskuvilla kohteissa, joissa riskielinten ja kohdealueiden sijainnit muuttuvat luisten rakenteiden suhteen, kuten lantion alueella. Joidenkin suurta fraktioiden välistä liikettä ilmentävien kasvaimien kohdalla kohdealueiden läheisyyteen voidaan viedä tarkistuskuvissa näkyviä merkkiaineita, joiden avulla kohdistamista pyritään entisestään parantamaan; esimerkiksi kultaajyviä käytetään apuna eturauhassyövän sädehoidon kohdistuksessa. [1, 13]

Anatomiset muutokset voivat myös aiheuttaa niin merkittäviä muutoksia suunnittelukuvauksen geometriaan nähden, ettei mikään kohdistamistekniikka yksistään riitä asiantilan korjaamiseksi. Esimerkkejä tällaisista merkittävistä muutoksista ovat kasvaimen pientyminen ja potilaan laihtuminen. Muun muassa keuhkosyövän sädehoidossa ilmenee usein kasvaimen nopeaa pienenemistä [17]. Muutoksia täytyykin seurata säännöllisesti esimerkiksi pehmytkudoksia erottavalla KKTT-kuvantamisella ja tarvittaessa tehdä uusi suunnittelukuvaus ja annossuunnitelma. [8, 13] Adaptiivinen sädehoito on lupaava tekniikka, jolla anatomiset muutokset voitaisiin ottaa nopeammin huomioon käyttämällä KKTT-kuvainformaatiota annossuunnitelman päivittämiseen tarkistuskuvien ottamisen jälkeen ennen hoidon antamista. Näin potilaalle voidaan antaa sen hetkiseen anatomiaan parhaiten sopiva annossuunnitelma. [20]



Kuva 3. Ihmisen hengityselimet: 1. sierain, 2. nenä, 3. nenäontelo, 4. nenänielu, 5. suunielu, 6. kurkunpää, 7. henkitorvi, 8. keuhkoputket, 9. keuhko. (Lähteestä Merriam-Webster [22].)

4 Hengityksen anatomiaa ja fysiologiaa

Hengityksen päätehtävä on kaasujen vaihto ulkoilman ja verenkierron välillä: happi siirtyy ulkoilmasta hengitysteiden kautta verenkiertoon ja hiilidioksidi verestä hengitysteiden kautta ulkoilmaan. Näin ylläpidetään kaasujen normaaleja osapaineita valtimoveressä. [21] Hengitys tapahtuu tahdosta riippumattomasti, mutta ihminen voi tietoisesti säädellä sen tiheyttä ja voimakkuutta. Hengitystä säädellään kemoreseptorien välityksellä, jotka mittaavat veren happi-, hiilidioksidi- ja pH-tasoa. Ihmisen hengityselimet on esitetty kuvassa 3. Niihin kuuluvat hengitystiet ja keuhkot. Hengitysteihin puolestaan kuuluvat nenäontelo, nielu, kurkunpää, henkitorvi ja keuhkoputket. Keuhkoputket haarautuvat keuhkoissa yhä ohuemmiksi putkiksi ja päättyvät keuhkorakkuloihin, joissa kaasujen vaihto tapahtuu. Pallea on rintakehän alareunoista holvimaisesti ylöspäin kaareutuva, ihmisen tärkein hengityslihas. Se erottaa rinta- ja vatsaontelon toisistaan. Keuhkojen välistä tilaa kutsutaan välikarsinaksi. Alhaalta se rajoittuu palleaan ja jatkuu ylös kaulaan asti. Se sisältää kaikki muut rintaontelon elimet paitsi keuhkot. Etuosa sisältää mm. sydämen ja kateenkorvan; takaosassa on putkimaisia rakenteita, kuten rinta-aortta, yläonttolaskimo, rintatiehyt, ruokatorvi ja henkitorvi. [11]

Sisäänhengityksessä rintaontelon tilavuus kasvaa. Tilavuuden kasvu aiheutuu osittain pallealihaksen supistumisesta, minkä seurauksena se ja vatsaontelo laskeutuvat ja rintaontelon pituus kasvaa SI-suunnassa, ja osittain kylkivälilihasten supistumisesta, jonka seurauksena kylkiluut nousevat kasvattaen rintakehän lateraalista ja AP-suuntaista läpimittaa. Tilavuuden kasvusta aiheutuu alipaine keuhkoihin ulkoilmaan nähden, jonka seurauksena ilmaa virtaa keuhkoihin. Keuhkorakkuloissa ilma siirtyy verenkiertoon diffuusiolla. Rauhallinen uloshengitys ei vaadi aktiivista lihastyötä, vaan rintakehä palaa lepoasentoonsa johtuen keuhkojen ja rintaontelon seinämän elastisuudesta. Uloshengityksessä pallea rentoutuu ja nousee ylöspäin.

Aktiivisessa uloshengityksessä, kuten fyysisen rasituksen aikana, tärkeimpiä ovat vatsalihakset. Niiden supistuessa vatsaontelon paine kasvaa ja vatsaontelon elimet ja pallea työntyvät ylöspäin. [11, 21]

Normaalissa hengityksessä pallea liikkuu noin 1 cm verran; voimakkaassa sisään- ja uloshengityksessä jopa 10 cm verran. [21] Iän myötä rintakehä jäykistyy ja hengitys tapahtuu pääasiassa pallean avulla. Etenkin tupakoitsijoilla voi vanhemmiten rintakehä olla jäykistynyt keuhkolaajentuman takia. Levossa aikuisen normaali yhden hengityssyklin pituus on noin 4 sekuntia ja hengitystiheys noin 12–14 kertaa minuutissa. [11]

5 Syövästä, joiden sädehoitoon hengityслиike vaikuttaa

Hengitystahdistustekniikoita käytetään yleisimmin keuhko- ja rintasyöpien sädehoidoissa, koska näissä syövässä hengityслиikkeellä on merkittävää vaikutusta hoidon suunnitteluun. Kasvaimien ja elinten liikelaajuuksia hengityслиikkeestä johtuen käsitellään luvussa 6.1.

5.1 Keuhkosityöpä

Suomessa keuhko- ja henkitorvisyöpiin sairastui noin 2700 henkilöä vuonna 2016 [4]. Keuhkosityöpä jaetaan pienisoluisen ja ei-pienisoluisen syöpään sen mikroskooppisen kuvan perusteella. Ei-pienisoluinen on näistä yleisempi, ja sen hoitona on yleensä leikkaus, jos syöpä rajoittuu keuhkojen alueelle ja potilas on hyväkuntoinen kestäämään leikkauksen. Jos taas syöpä on jo ehtinyt leviätä väläkarsinan imusolmukkeisiin tai leikkauksen riskien katsotaan olevan suuret, hoitona on yleensä sädehoito. Mikäli syöpä on levinnyt rintaontelon ulkopuolelle tai molempiin keuhkoihin, ei syöpää voida parantaa millään hoitomenetelmällä. Pienisoluisessa keuhkosityövässä hoitona on yleensä solunsalpaajat, jonka lisäksi annetaan sädehoitoa kasvaimen ja väläkarsinan alueelle, mikäli etäpesäkkeitä ei havaita väläkarsinan ulkopuolella. [1]

Keuhkosityövän hoidossa ei yleensä havaita akuutteja terveen kudoksen reaktioita. Sen sijaan myöhäisreaktiona on puoli–puolitoista vuotta hoidon jälkeen ilmaantuva hoitoa saaneen keuhkokudoksen arpeutuminen eli sädefibroosi, jonka seurauksena kyseinen keuhkojen alue ei pysty normaalisti vaihtamaan hengityskaasuja. [1] Keuhkosityövän hoidossa tulisikin välttää kohdealuetta ympäröivän keuhkokudoksen liiallista säteilyttämistä. Shih ym. [23] viittaavat tutkimuksiin, joissa keuhkosityövän hoidossa on kuitenkin havaittu, että kasvaimen paikallinen hallinta vaatii suuria annoksia hoidon kohdealueelle. Tämä luo haastavan asetelman keuhkosityövän sädehoidon suunnittelulle. CTV:n marginaalien tulisi olla pienet, jotta tervettä keuhkokudosta säästetään mahdollisimman paljon. Mieluiten tulisi käyttää jotain intensiteettimuokatuista hoitomenetelmistä, joissa annosjakaumat saadaan tarkasti rajattua kattamaan vain CTV ja annosta kasvatettua kohdealueella ilman, että viereisen normaalikudoksen

annos kasvaa. Hoitojen edellytyksenä on tarkka kohdennus.

5.2 Rintasyöpä

Suomessa rintasyöpään sairastui noin 5000 henkilöä vuonna 2016 [4]. Rintasyöpä pyritään aina hoitamaan leikkaamalla kasvain pois. Jos kasvain on pieni, käytetään rinnan säästävää leikkausta ja sen jälkeistä sädehoitoa, mikä vähentää merkittävästi taudin uusiutumisen riskiä. Jos syöpä on levinnyt kinalon imusolmukkeisiin, myös ne sädetetään. Kokonaan pois leikatun rintarauhasen tapauksessa annetaan sädehoitoa, jos syöpä on levinnyt imusolmukkeisiin tai jos epäillään kasvaimen kiinnittyneen rinnan ihoon tai rintakehän seinämään. Keuhkokudoksen sädetäminen rintasyövän sädehoidon yhteydessä on havaittu suurentavan riskiä sairastua myöhemmin keuhkosityöpään, etenkin jos potilas tupakoi. [1]

6 Hengityслиikkeen vaikutukset sädehoitoon

Hengityслиikkeen vaikutukset sädehoitoon liittyvät pääasiassa hoidon kohdistamiseen, jonka tärkeyttä on jo perusteltu luvussa 3.3. Kyseisen luvun perusteella on selvää, että hoidonaikainen hengityслиike voi huonontaa hoidon kohdentamisen tarkkuutta ja sitä kautta hoidon vastetta, jos liike muuttaa merkittävästi suunnittelukuvausta vastaavaa kohdealueiden ja riskielinten geometriaa, eli niiden sijaintia, muotoa tai kokoa. Siten on myös selvää, että menetelmillä, jotka huomioivat hoidonaikaisen hengityслиikkeen, on oikein käytettynä mahdollista saavuttaa parempi kohdentaminen ja sitä kautta saada kohdealueelle määrätty annos ja pienennettyä ympäröivien normaalikudosten säderasitusta. Kohdentaminen on entistä tärkeämpää intesiteetti-muokatuissa hoitotekniikoissa, joissa annosgradientit ovat suuria hoidon kohdealueen ja viereisten tervekkudosten välillä [14].

Hengityслиike vaikuttaa jossain määrin kaikkiin rintakehän ja vatsan alueen kasvaimiin, mutta kaikkein merkittävimmin keuhkosityövän sädehoitoon. Kuten jo luvussa 5.1 mainittiin, on olemassa kliinistä näyttöä siitä, että suuremmat annokset parantavat keuhkosityövän paikallista hallintaa. Myös komplikaatioiden riskin on havaittu kasvavan keuhkoannoksen kasvaessa ja keuhkokudoksen säästäminen säteilyltä on entistä tärkeämpää käytettäessä samanaikaisesti solunsalpaajia. Siten keuhkosityövän hoitotuloksia voidaan parantaa sellaisilla sädehoidon tekniikoilla, joilla CTV:n annosta voidaan kasvattaa ja samalla pienentää keuhkokudoksen saamaa annosta. [17]

Hengityслиikettä voidaan myös hyödyntää pelkästään tervekkudosten säderasituksen pienentämisessä. Esimerkiksi rintasyövän sädehoito voidaan toteuttaa annettavaksi sisäänhengityksen loppuvaiheessa, jolloin sydämen etäisyys rinnasta on suurimmillaan ja sydämen annosta saadaan pienennettyä [24].

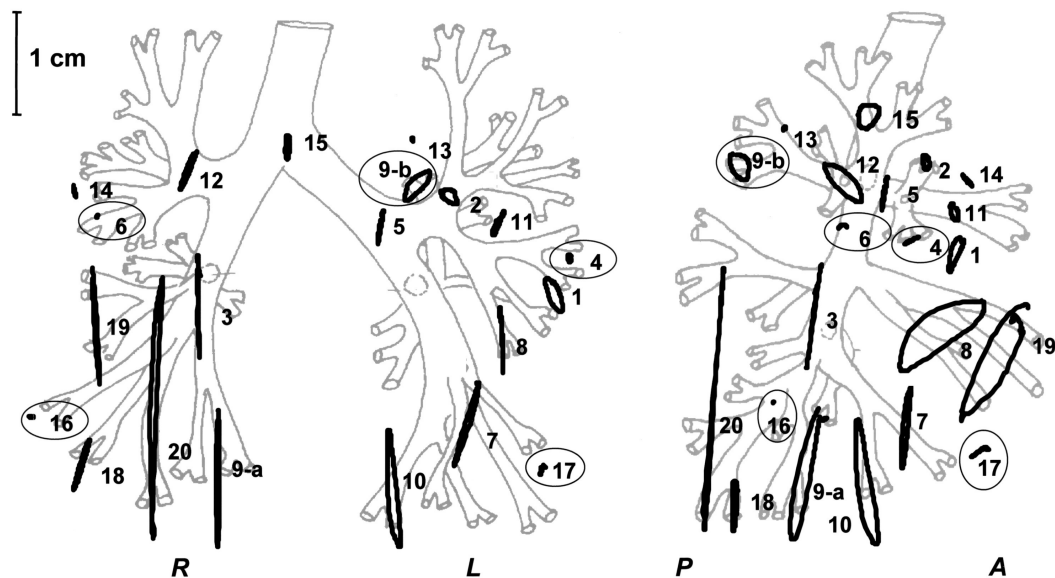
Amerikkalainen sairaalafyysikkojärjestö AAPM (American Association of Phy-

sicists in Medicine) on työryhmänsä 76 julkaisussa [17] suosittanut noudattamaan seuraavia klinisiä toimenpiteitä sellaisten potilaiden kohdalla, joiden sädehoitoon hengityслиikkeellä epäillään olevan vaikutus. Jos on epäilystä hengityслиikkeen merkittävästä vaikutuksesta kohdealueen liikkeeseen, otetaan potilaasta TT-kuvat jollain luvussa 7.2 mainitulla liikkeen kattavalla kuvantamismenetelmällä. Tällä selvitetään hengityслиikkeestä aiheutuvat kohdealueen ja elinten liikelaajuudet. Jos liikelaajuudet ovat merkittäviä missä tahansa suunnassa suhteessa muihin virhelähteisiin hoitoasennossa ja normaalissa hengityksessä (työryhmä käyttää kriteerinä yli 5 millimetriä) tai jos terveitä kudoksia pystyttäisiin säästämään merkittävästi säderasitukselta, on käytettävä jotain hengityслиikkeen huomioivaa tekniikkaa; näitä käsitellään luvussa 7. Työryhmän kriteerivalinta (5 mm) perustuu siihen, että tämän laajuinen liike voi aiheuttaa huomattavia artefaktoja TT-kuviin. Kriteeri tulee kuitenkin valita perustuen klinikassa käytössä olevien tekniikoiden mahdollistamaan tarkkuuteen. Jos esimerkiksi potilaan asetteluopätarkkuudet saadaan aina hyvin pieniksi asettelun tarkistuskuvien avulla, voi hengityслиike olla tarkkuutta eniten rajoittavin tekijä, jolloin on syytä laskea kriteeriä pienemmäksi. Myös esimerkiksi stereotaktisten hoitojen (luku 2.4) kohdalla kriteeri on luultavimmin tiukempi. On tärkeä huomata, että jos hengityслиikkeestä aiheutuvia kohdealueiden ja riskielinten liikkeitä ei pidetä hoidon lopputulosten kannalta merkittävinä tai jos riskielimiä ei pystytä säästämään sen paremmin säderasitukselta, ei hoidon kohdennuksessa tarvitse käyttää mitään hengityслиikkeen huomioivaa tekniikkaa. Silti esimerkiksi kohdealueen ja sen marginaalien määrittämisessä voi olla hyötyä jostain liikkeen kattavasta kuvantamismenetelmästä, jolla selvitetään hengityслиikkeen aikaiset anatomiset liikelaajuudet (luku 7.2). Potilas voi myös olla kykenemätön kestämään tai noudattamaan hengityслиikkeen huomioivaa tekniikkaa. [17]

Seuraavissa alaluvuissa kuvataan eräitä olennaisia vaikutuksia, joita hengityслиikkeellä on sädehoidon suunnitteluun ja toteutukseen.

6.1 Hengityслиikkeestä aiheutuva kasvainten ja elinten liike

Kutsutaan potilaan hengityслиprofiiliksi mitä tahansa hengityслиikkeen kanssa korreloivaa mitattavaa signaalia ajan funktiona. Hengityслиprofiilin muutoksiin yksilöllä ja sen erilaisuuteen yksilöiden välillä vaikuttavat useat hengityслиikettä karakterisoivat seikat, kuten se onko hengitys kevyttä vai syvää, tapahtuuko hengitys ennemmin pallealla (vatsa- tai pallehengitys) vai kylkilihaksilla (rintahengitys), mikä on henkilön asento, onko hänellä hengityselimistön sairaus ja jännittääkö hän suunnittelukuvausta tai hoitotilannetta. Tästä syystä hengityслиprofiili on hyvin yksilöllinen ja voi muuttua voimakkuudeltaan, jaksonajaltaan ja säännöllisyydeltään suunnittelukuvauksen ja hoitokertojen välillä ja jopa niiden aikana. Siten myös kasvaimen ja elinten liikkeet ovat yksilöllisiä ja voivat muuttua hoitokertojen välillä ja niiden aikana. Potilaan hengityслиikkeestä ei voidakaan olettaa etukäteen mitään ennen siitä tehtäviä ha-



Kuva 4. Keuhkokasvaimien liikeratojen kohtisuorat projektiot koronaali- (vasen) ja sagittaalitasossa (oikea) 20 keuhkosyöpöpotilaalta. Luisiin rakenteisiin kiinnittyneet kasvaimet on ympyröity. Mitattu käyttäen kasvaimiin vietyjä kultamarkkereita ja fluoroskooppia. (Uudelleenjulkaistu lähteestä Seppenwoolde ym. [25] julkaisijan Elsevier luvalla.)

vaintoja. Näistä seikoista johtuen hengitysliikkeen huomioiminen sädehoidossa vaatii aina sen jonkinlaista yksilöllistä määrittystä kultakin potilaalta. Liikkeitä pitäisi myös tarkastella useamman kuin yhden hengityssyklin ajalta. [13, 17]

Ainakin keuhkojen, pallean, ruokatorven, maksan, haiman, eturauhasen ja munuaisten tiedetään liikkuvan hengitysliikkeen johdosta. Yleisesti vatsan elinten liikettä tapahtuu enimmäkseen SI-suunnassa, AP- ja lateraalisuunnassa liike on enintään 2 mm. Joillain potilailla munuaisten liike on monimutkaisempaa. Keuhkokasvainten liikeradat vaihtelevat paljon potilaiden välillä. Tätä havainnollistaa kuva 4. Kuvasta myös näkee, kuinka joillain potilailla – etenkin potilailla 8 ja 19 – kasvaimen liikerata poikkeaa ulos- ja sisäänhengityksissä toisistaan (1–5 mm verran). Ilmiötä kutsutaan hystereesiksi. [17]

6.2 Kuvantaminen ja annossuunnittelu

Rintakehän ja vatsan alueella TT-kuviin voi tulla hengitysliikkeestä aiheutuvia liikevääristymiä, jos hengitysliikettä ei huomioida. Tämä aiheuttaa virheitä kohdealueiden ja riskielinten segmentoinnissa ja annoslaskennassa. Myös marginaalien arviointi on haastavaa. Perinteisessä suunnittelukuvauksessa TT-laite ottaa nopeasti kuvapakan rintakehän alueelta, joka kuitenkin on vain yksittäinen hetki koko hengityssyklin ajalta. Jotta CTV saisi varmasti sille määrätyn annoksen, on sille perinteisesti määritetty tarpeeksi suuret marginaalit huomioimaan asetteluepätarkkuudet ja sisäiset liikkeet. Esimerkiksi alemman keuhkolohkon kasvainten liikelaajuuksien on havaittu olevan hengityssyklin aikana 6–18 mm, jolloin PTV:n marginaaliksi on asetettu 15–20 mm [13]. Tämä kuitenkin kasvattaa hoitoannokselle altistuvan terveen kudoksen tilavuut-

ta. Toisaalta liian pienillä marginaaleilla koko CTV ei välttämättä saa paikallisen hallinnan edellyttämää annosta. [17]

6.3 Hoitokerran toteutus

Hoidonaikainen elinten liike aiheuttaa annosjakauman leviämisen liikkeiden reitille ja hoitojen välinen elinten liike annosjakauman siirtymisen kohdealueen suhteen. Nämä vaikutukset ovat vielä korostuneempia IMRT hoidoissa, koska niissä annosjakaumat ovat hyvin rajattuja kohdealueiden muotoisiksi. [17]

7 Hengitysliikkeen huomioiminen sädehoidossa

Sädehoidossa hengitysliikkeen huomioimiseksi on kliinisessä käytössä useita hoitotekniikoita, jotka voidaan jakaa seuraaviin ryhmiin.

- FSB-menetelmä (forced shallow-breathing method)
- Reaaliaikaisesti kasvainta seuraavat menetelmät (respiration-synchronized techniques, real-time tumor-tracking methods)
- Hengitystahdistustekniikat (respiratory gated techniques)
- Hengityspidätystekniikat (breath-hold techniques)

Käytetystä tekniikasta riippuu se, miten suunnittelukuvaus toteutetaan ja mitkä ovat muut hoidon suunnittelun piirteet, esimerkiksi kohdealueiden marginaalien määrittely. [17] Tässä tutkielmassa rajoitutaan isosentrisillä lineaarikiihdyttimillä annettaviin ja laajassa kliinisessä käytössä oleviin hengitysliikkeen huomioiviin hoitotekniikoihin.

Usein kasvainta ei voida seurata suoraan hoidon aikana, minkä vuoksi seurataan-kin jotain sijaisrakennetta, jonka liikkeen tiedetään suunnittelukuvauksen perusteella korreloivan kasvaimen liikkeen kanssa. Sijaisrakenteen liikkeen mittaaminen tuottaa hengitysprofiilin. Tässä yhteydessä korrelaatiolla tarkoitetaan yleensä sitä, kuinka yhtenevä kasvaimen liikkeen laajuus (tai amplitudi) ajan funktiona jokaisessa suunnassa on hengitysprofiilin kanssa. Korrelaatio on hyvää tai suurta silloin, kun hengitysprofiili ja kasvaimen liike ajan funktiona ovat samanlaajuisia ja samavaiheisia. On huomattava, että kaikki menetelmät, joilla ei suoraan seurata kasvainta itseään, perustuvat sijaisrakenteiden hyödyntämiseen. Esimerkiksi rintakehän seinämää voidaan käyttää sijaisrakenteena, myös kasvaimen tai sen läheisyyteen viedyt markerit ovat sijaisrakenteita. [17]

Menetelmiä hengitysprofiilin mittaamiseen kuvataan luvussa 7.1. Tämän jälkeen luvussa 7.2 esitetään hengitysliikkeen huomioivien sädehoitojen suunnittelukuvausvaiheissa käytettäviä kuvantamismenetelmiä, joista yleisin on nykyisin neliulotteinen TT-kuvaus. Luvussa 7.3 esitetään lyhyesti FSB-menetelmä ja luvussa 7.4 reaaliaikaisesti kasvainta seuraavia menetelmiä. Hengitystahdistus- ja hengityspidätystekniikoita käsitellään luvussa 7.5.

7.1 Hengitysprofiilin mittausmenetelmiä

Hengitysprofiilin mittausta käytetään sekä kuvantamisessa että hoidossa. Mittaukseen on nykyisin tarjolla seuraavia menetelmiä: vatsan ympärillä oleva paineanturin sisältävä vyö, infrapunasäteilyä heijastava palikka rinnan päällä, ilmapirran mittaustermoparin tai spirometrin sisältävällä suun ympärille laitettavalla maskilla ja rintakehän tai ylävatsan alueen ihon pinnan optinen seuranta. [13, 17] Seuraavissa alaluvuissa esitellään eräitä käytetyimpiä kaupallisia hengitysprofiilin mittausmenetelmiä.

7.1.1 RPM-järjestelmä

Varian Medical Systems -yrityksen kehittämä RPM-järjestelmä (Real-time Position Management) käyttää infrapunalähdettä valaisemaan infrapunaheijastimia, jotka ovat kiinni markkeripalikkassa, joka asetetaan potilaan rinnan tai vatsan päälle ja jota kuvataan CCD-kameralla. Hengitysprofiili muodostuu CCD-kameran rekisteröimästä palikan liikkeestä rinnan päällä hengitysliikkeestä johtuen. Palikka tulee asettaa aina samaan paikkaan potilasta koko hoitojakson ajan, sillä eri sijainteja vastaavien hengitysprofiilien välillä ilmenee vaihe-eroja. Lisäksi sisäisen anatomisen kohteen (yleensä kasvaimen) liikkeen laajuudessa, suunnassa ja vaihe-erossa palikan liikkeen suhteen voi ilmetä muutoksia. Tämän vuoksi on tärkeää, että sisäinen anatominen kohde, jonka liikkeen korrelaatiota hengitysprofiilin kanssa tutkitaan, on GTV tai kohde, jonka liikkeellä on tiedetty korrelaatio GTV:n kanssa, esimerkiksi pallea. [26]

7.1.2 Anzai-järjestelmä

Anzai Medical -yritys valmistaa tuotenimellä AZ-773V järjestelmää, jossa potilaan vatsan ympärille kiinnitetään paineanturin sisältämä vyö. Potilaan hengittäessä vyö venyy ja paineanturi rekisteröi vyössä tapahtuvan paineen muutoksen. Järjestelmä tuottaa tästä tiedosta hengitysprofiilin. [27]

Anzai-järjestelmää ei voi käyttää Varianin lineaarikiihdyttimillä, joten joissain klinikoissa joudutaan käyttämään esimerkiksi Anzai-järjestelmää neliulotteisessa TT-kuvantamisessa ja RPM-järjestelmää hoidoissa. Li ym. [28] havaitsivat RPM- ja Anzai-järjestelmiä vertaillaessa niiden tuottamien hengitysprofiilien korreloivan hyvin keskenään. Myös Otani ym. [27] havaitsivat hyvää korrelaatiota signaalien välillä, mutta joidenkin potilaiden kohdalla ilmeni suuri vaihe-ero. Heidän mukaansa tätä voidaan kuitenkin pienentää varmistamalla, että hengityssykli on säännöllinen ja toistettavissa. Siten potilaan hengityksen ohjeistus on tärkeää.

7.1.3 ABC-menetelmä

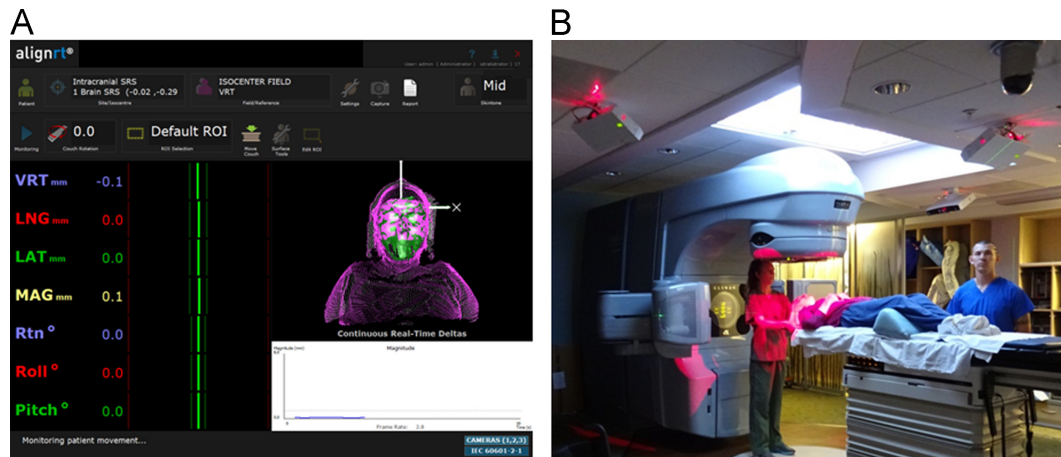
ABC-menetelmässä (Active-breathing Control) potilas hengittää normaalisti suukappaleen läpi, joka on yhdistetty spirometriin. Potilaan nenä suljetaan pyykkipojan tapaisella kappaleella, joka varmistaa hengityksen kulkeutumisen vain suukappaleen

läpi laitteeseen. Spirometrin mittaustulokset tallentuvat tietokoneelle hengitysprofiiliksi. Laitteen käyttäjä (hoitaja) määrittää keuhkojen tilavuuden ja hengityssyklin vaiheen, jossa spirometrin venttiilit sulkeutuvat estäen potilasta hengittämästä. Menetelmän on kaupallistanut Elekta-yritys nimellä Active Breathing Coordinator. ABC-menetelmä mahdollistaa hyvin uudelleentuotettavan hengityssyklin, koska se pystyy pysäyttämään hengityksen mihin tahansa määritettyyn vaiheeseen, jossa keuhkoihin on mennyt vain tarkasti mitattu määrä ilmaa. [17, 24]

7.1.4 *AlignRT-järjestelmä*

Vision RT -yrityksen AlignRT-järjestelmä on optinen pintakuvantamisjärjestelmä (optical surface imaging system), jolla pystytään tarkkailemaan potilaan ihon pintaa hoituhuoneen katossa olevan laitteen avulla ionisoimattomasti ja ei-invasiivisesti. Laitte sisältää valonlähteitä ja kameroita. Valonlähteistä kohdistuu ruutumainen kuvio potilaan ihon pinnalle, jota kamerat kuvaavat. Tämän kuvainformaation pohjalta järjestelmä tuottaa konenäköalgoritmin avulla reaaliaikaisesti kolmiulotteisen kuvan potilaan ihon pinnasta [29]. Laitteita on hoituhuoneessa yleensä kolme kappaletta, mikä mahdollistaa potilaan ihon pinnan havaitsemisen missä tahansa asennossa ja kanturikulmassa. Kyseistä asettelua hoituhuoneessa on havainnollistettu kuvassa 5B. Kuvattavaa pintaa verrataan referenssipintaan, joka on suunnittelukuvauksen TT-kuvapakasta luotu pinta tai AlignRT-järjestelmällä aikaisemmin kuvattu pinta. Järjestelmä näyttää kuvattavan pinnan poikkeamat sijainnissa ja kierrossa suhteessa referenssipintaan ja ilmoittaa, jos poikkeamat ylittävät niille asetetut toleranssit (kuva 5A). Lisäksi pinnan resoluutiota ja päivitystaajuutta voidaan säätää. Kuvan luonti ihon pinnasta on laskennallisesti vaativa tehtävä, ja vielä nykyisilläänkin laskentanopeuksilla järjestelmän käytössä tulee tehdä kompromissi valittaessa pinnan resoluutiota, kokoa ja päivitystaajuutta. Esimerkiksi SRS-hoidot vaativat suurta resoluutiota, jotta kyetään havaitsemaan alle millimetrin suuruisia liikkeitä, mutta pienempi päivitystaajuus voidaan hyväksyä. Sen sijaan hengitysvaihtelua seurattaessa vaaditaan suurempi alue ja päivitystaajuus, mutta resoluution ei tarvitse olla yhtä suurta. [30]

Järjestelmää käytetään pintaohjatussa sädehoidossa (surface-guided radiation therapy, SGRT), jolla tarkoitetaan sellaisia sädehoitotekniikoita, jotka hyödyntävät optista pintakuvantamista hoidon kohdistuksen epätarkkuuden pienentämiseksi. Järjestelmää on jo tutkittu ja hyödynnetty useiden kohteiden sädehoidoissa, kuten rinnan, vatsan alueen, kallon sisäpuolen, pään ja kaulan alueen ja raajojen hoidoissa. Tällä hetkellä AlignRT-järjestelmää hyödynnetään seuraavilla tavoilla sädehoidossa. (1) Sitä käytetään täydentämään ja avustamaan potilaan hoitoon asettelua ennen asettelu tarkistuskuvien ottoa. Tämä vähentää asettelu uudelleenkorjauskertoja ja siten hoituhuoneissa käyntejä ja ionisoivien asettelu tarkistuskuvien oton määrää. Näiden seurauksena myös hoitoajat lyhenevät. Esimerkiksi rintasyövän hoidossa



Kuva 5. (A) AlignRT-järjestelmän käyttöliittymä, jossa näkyy referenssipinta magentalla, reaaliaikainen kuva ihon pinnasta vihreällä ja reaaliaikaisen pinnan poikkeamat sijainnissa ja kierrosta suhteessa referenssipintaan. (B) AlignRT-järjestelmän käyttö potilaan hoitoon asettelussa hoituhuoneessa. Hoituhuoneen katossa on kolme samanlaista, tekstissä kuvattua AlignRT-järjestelmän laitetta. (Uudelleenjulkaistu lähteestä Hoisak ym. [30] julkaisijan Elsevier luvalla.)

asettelua voidaan jopa parantaa SGRT:tä käytettäessä, koska pelkkiin luisiin rakenteisiin perustuva asetteleminen asettelun tarkistuskuvien avulla ei ota huomioon muutoksia rinnan muodossa. (2) AlignRT-järjestelmää on käytetty potilaan hoidon aikaisen liikkumattomuuden jatkuvaan valvontaan. Hoidon aikainen seuranta on myös mahdollistanut potilaan kannalta epä mukavista fiksaatiovälineistä luopumisen joidenkin hoitojen kohdalla. Tästä seuraava potilasmukavuuden lisääntyminen vähentää riskiä potilaan hoidon aikaiselle liikkeelle, etenkin pidempiaikaisissa hoidoissa. Näin potilaan hoidon aikaisen liikkeen huomioivaa marginaalia pystytään pienentämään, tai pitämään samana potilasmukavuutta lisäten. Tämä koskee myös potilaita, joille ohjeiden noudattaminen ja liikkumattomana pysyminen on vaikeaa. Useissa tutkimuksissa on kallonsisäisiä kohteita hoidettaessa saavutettu yhtä hyviä tuloksia SGRT:llä kuin perinteisillä kehikoilla. SGRT:llä suoritettut hoidot ovat myös nopeampia, kun potilaalle ei tarvitse asettaa monimutkaisia fiksaatiovälineitä. (3) Järjestelmää käytetään myös hengitystahdistus- ja hengityspidätystekniikoissa, joissa se seuraa reaaliaikaisesti potilaan ihon pinnan liikkeitä. Esimerkki järjestelmän käytöstä hengityspidätushoidossa on esitetty luvussa 7.5.3. Järjestelmän käyttö edellä kuvatuilla tavoilla voi vähentää fraktioiden välisiä ja aikaisia virheitä kohdentamisessa mahdollistaen asettelumarginaalin ja sisäisen marginaalin pienentämisen. [30]

Toisaalta järjestelmän käytöllä on rajoituksia: Riittävästi ihon pintaa pitää olla paljaana järjestelmän näkyvissä, mikä rajoittaa joidenkin fiksaatiovälineiden käyttöä. Muu sädehoitolaitteisto ei myöskään saa olla ihon ja järjestelmän välissä estämässä näkyvyyttä. Järjestelmällä ei pystytä täysin korvaamaan asettelun tarkistuskuvia potilaan hoitoon asettelussa, paitsi ehkä rintasyövän hoidossa, sillä ihon pinnan ja sisäisen anatomian välinen korrelaatio voi muuttua suunnittelukuvauksen jälkeen. Lisäksi TT-kuvapakasta luotu referenssipinta ei välttämättä kuvaa hyvin potilaan

todellista ihon pintaa johtuen TT-kuvauksessa syntyneistä liikevääristymistä. [30]

7.2 Kuvantaminen

Suunnittelukuvauksessa saatavaa kuvainformaatiota käytetään kaikkien hengitysliikkeen huomioivien hoitotekniikoiden suunnitteluvaiheissa määrittämään hengitysliikkeestä aiheutuvat elinten liikelaajuudet ja kasvaimen liikkeen ja hengitysprofiilin välinen korrelaatio. Liikkeiden määrittämiseen on olemassa useita menetelmiä, joista yleisimpiä ovat ultraääni, fluoroskooppi, magneettikuvaus, isotooppikuvaukset ja erilaiset TT-tekniikat. Tässä tutkielmassa keskitytään TT-tekniikoihin. Yleisimmät TT-tekniikat ovat hidas TT ja neliulotteinen TT. [13, 17]

7.2.1 Hidas TT

Tavallisella (nopealla) TT:llä saadaan taltioitua kasvainten ja riskielinten anatomia hengityssyklin yksittäisellä ajanhetkellä. Hitaassa TT:ssä leikkeet kuvataan hitaasti, jolloin niissä esiintyy vääristymiä hengitysliikkeen aiheuttamasta elinten liikkeestä johtuen. Leikkeistä näkee karkeasti kasvaimen ja elinten liikelaajuudet hengityssyklin ajalta. Tähän liikelaajuuteen määritetty PTV:n tilavuus huolehtii siitä, että koko CTV saa tarvittavan annoksen liikkeestään huolimatta. Hengitysliike ja siten myös elinten liikkeet muuttuvat suunnittelukuvauksen ja hoidon välillä, ja tämä puolestaan huomiodaan ylimääräisillä marginaaleilla. Muulla tavoin hengitysliikettä ei oteta huomioon hoidon suunnittelussa. Huonona puolena on se, että viereinen tervekdos saa väistämättä liikelaajuuden alueella yhtä suuren annoksen kuin kohdealue, mikä lisää tervekdosten sivuvaikutusten riskiä. Annoslaskennan kannalta hitaalla TT:llä saadut leikkeet kuvaavat paremmin hoidon aikaista geometriaa kuin tavallisella TT:llä. Johtuen liikevääristymien aiheuttamasta virheestä kohdealueen ja riskielinten segmentoinnissa menetelmää ei suositella välikarsinan tai rintakehän seinämän keuhkokasvainten kuvantamisessa ja hoidossa. [13, 15, 17]

7.2.2 4D TT

Neliulotteisessa TT -kuvantamisessa (4D TT -kuvantamisessa) potilaasta otetaan nopeasti TT-leikkeitä muutaman hengityssyklin ajalta koko kuvausosalta samalla kun hänen hengitysprofiilia mitataan. Kuvantaminen voidaan tehdä perinteisellä TT-laitteella tai KKTT-laitteella. Yleisimmät käytössä olevat kaupalliset menetelmät hengitysprofiilin mittaukseen on kuvattu luvussa 7.1. Kuvauksen jälkeen leikkeet lajitellaan ajallisesti eri kuvapakoihin. Lajittelu perustuu joko mitatun hengitysprofiilin amplitudiin tai vaihekulmaan (vaiheeseen). Jokainen kuvapakka vastaa yhtä lyhyttä ajanjaksoa hengityssyklistä koko kuvausosalta. Tyypillisesti 8–25 eri hengityssyklin vaihetta eli kuvapakkaa rekisteröidään. Lu ym. [31] ovat osoittaneet 4D TT -tekniikkaa käyttäen, että korrelaatio sisäisten elinten liikkeiden ja ulkoisen hengitysprofiilin välillä on voimakkaampaa käytettäessä amplitudiin perustuvaa

hengitysvaiheiden lajittelua kuin vaihekulmaan perustuvaa lajittelua. Amplitudilajittelulla otetut kuvat sisältävät vähemmän artefaktoja, mm. keuhkojen ja pallean välinen raja erottuu selvemmin. Vaihekulmalajittelu ei pysty erottamaan kevyttä, normaalia ja syvää hengitystä toisistaan, mistä aiheutuu artefaktoja leikkeisiin. [13, 17]

Kuvantaminen voidaan tehdä prospektiivisesti tai retrospektiivisesti. Prospektiivisessä kuvantamisessa leikkeitä otetaan vain tietyssä, etukäteen päätetyssä hengityssyklin vaiheessa samalla kun potilas hengittää normaalisti tai pidättää hengitystään. Tällöin myös hoito annetaan vastaavassa vaiheessa joko tahdistettuna kyseiseen vaiheeseen hengityssykliä (hengitystahdistustekniikka) tai potilas pidättää hengitystään kyseisessä vaiheessa (hengityspidätystekniikka). Retrospektiivinen kuvantaminen ottaa leikkeet koko hengityssyklin ajalta, minkä johdosta kuvantaminen kestää pidempään ja potilas altistuu suuremmalle säteilyannokselle. Vapaassa hengityksessä kuvattuna lajittelusta riippumatta kuvissa voi edelleen esiintyä artefaktoja johtuen hengityksessä tapahtuvista muutoksista kuvantamisen aikana. [13] Muutoksia voi pyrkiä minimoimaan potilasta opastavilla hengitysliikeharjoituksilla, jotta hengitysliike olisi mahdollisimman samanlaista hengityssyklistä toiseen. [17] Pollock ym [32] havaitsivat hyötyä siitä, että potilas saa ohjeistusta ääneen ja pystyy näkemään oman hengitysprofilinsa.

Saadusta neliulotteisesta datasta pystyy määrittämään kasvaimen (ajallisesti) keskimääräisen sijainnin, kasvaimen liikelaajuuden ja tutkimaan kasvaimen liikkeen korrelaatiota muiden elinten ja hengitysprofilin kanssa. [17] Kuvainformaatiota voi hyödyntää annossuunnittelussa eri tavoin valitusta hoitotekniikasta riippuen. Eräs tapa on käyttää annoslaskentaan kuvapakkaa, jossa kasvain on ajallisesti keskimääräisessä sijainnissaan ja johon CTV:n sisäinen marginaali määritetään muista kuvapakoista pääteltyjen liikelaajuuksien perusteella. Marginaalien määrittämiseen on ehdotettu lukuisia muitakin tapoja. Jos hengitystahdistusta käytetään sekä kuvantamisessa että hoidossa, segmentoinnit ja marginaalit tehdään tiettyä amplitudia tai vaihetta vastaavaan kuvapakkaan. [13]

7.3 FSB-menetelmä

FSB-menetelmässä (forced shallow breathing) hoidon kohdealueen liike pyritään minimoimaan stereotaktisella vartalokehikolla (stereotactic body frame, SBF), jossa kiinni oleva levy painautuu vatsaa vasten pienentäen pallean liikelaajuutta sallien kuitenkin rajoitetun hengityksen. Hoidon aikainen hengitysliikkeen laajuus saadaan rajattua välille 5–10 mm [33]. Kehikon asettelun uudelleentuottaminen jokaisella hoitokerralla on haastavaa, minkä vuoksi kohdealueen sijainti tulee varmistaa kuvantamalla ennen jokaista hoitokertaa joko KKTT-kuvilla tai röntgenkuvissa näkyvillä kasvaimen tai sen läheisyyteen viedyllä markkeilla. FSB-menetelmää on käytetty eniten sellaisissa varhaisvaiheen keuhko- ja maksakasvainten stereotaktisissa sädehoi-

doissa, joissa kasvain ei ole liittynyt välikarsinaan tai levinnyt imusolmukkeisiin. [17] Menetelmää käytetään edelleen potilaille, jotka eivät kykene hengityspidätykseen ja joille tahdistustekniikkaa tai reaaliaikaista kasvaimen seurantaa ei ole saatavilla [33].

7.4 Reaaliaikaisesti kasvainta seuraavat menetelmät

Reaaliaikaisesti kasvainta seuraavissa menetelmissä säteilykeila seuraa kasvaimen sijaintia. Parhaimmassa tapauksessa menetelmä mahdollistaisi sisäisen marginaalin huomiotta jättämisen PTV:ssä ja keskeytymättömän säteilytyksen. Jotta tämä onnistuisi, tulee menetelmän pystyä (a) määrittämään kasvaimen sijainti reaaliajassa, (b) ennustamaan kasvaimen tuleva liike, jotta keilan uudelleen kohdistamisen ajallinen viive pystytään huomioimaan, (c) uudelleen kohdistamaan keila ja (d) mukauttamaan annoslaskenta huomioimaan muutokset keuhkojen tilavuudessa ja riskielinten sijainnissa hengityksestä johtuen hoidon aikana. [17] Isosentrisillä lineaarikiihdyttimillä annettavissa hoidoissa säteilykeila pystyy ottamaan huomioon kasvaimen liikkeen vain kaksiulotteisesti [34].

(a) Nykyisin kasvaimen sijainti pystytään määrittämään reaaliajassa seuraavilla tavoilla. (1) Kasvaimen kuvantaminen suoraan röntgenkuvilla tai fluoroskoopilla on joissain tapauksissa mahdollista. Useimmat keuhko-, haima- ja maksakasvaimet eivät kuitenkaan ole selvästi havaittavissa automaattisessa kuvarekisteröinnissä, jolloin on (2) käytettävä kasvaimen vietyä röntgenkuvissa näkyviä markkereita. Reaaliaikaisesti kuvantamisesta seuraavan suuremman säteilyannoksen pienentämiseksi on myös kehitetty yhdistettyjä menetelmiä, joissa kuvia otetaan vain ajoittain ja (3) ulkoista hengitysprofiilia mitataan jatkuvasti; menetelmä olettaa hengitysprofiilin ennustavan kasvaimen sijainnin kuvien ottamisen välissä. Jos hengitysprofiilin ja kasvaimen liikkeen välinen korrelaatio on stationaarista eli ei muutu ajan funktiona, voi riittää vain määrittää se ennen hoitoa otettavilla kuvilla. Mitä todennäköisimmin tämä korrelaatio ei kuitenkaan ole stationaarinen johtuen jo luvussa 6.1 mainituista hengitysliikkeeseen vaikuttavista yksilöllisistä piirteistä. Korrelaatiota pitäisikin seurata hoidon aikana kasvaimesta otettujen kuvien avulla ja päivittää tarvittaessa. Hengitysprofiilin mittaukseen yleisimmät käytössä olevat kaupalliset menetelmät on kuvattu luvussa 7.1. (4) On myös kehitetty ionisoimattomia kasvaimen seurantamenetelmiä. Esimerkkinä tästä on kasvaimen tai sen läheisyyteen sijoitettu aktiivinen tai passiivinen radiolähetin, jonka sijaintia seurataan kolmiulotteisesta potilaan ulkopuolelta; menetelmiä kutsutaan yhteisnimeksi sähkömagneettiseksi paikallistamiseksi tai seurannaksi. Myös magneettikuvantaminen ja ultraääni ovat ionisoimattomia menetelmiä. [13, 17]

(b) Kasvainta seuraavissa menetelmissä on aina jonkin suuruinen viive liikkeen havaitsemisen ja säteen uudelleen kohdistamisen välillä. Samanaikaisesti voidaan käyttää myös hengityspidätystä viiveiden minimoimiseksi. Viiveestä johtuen kasvaimen sijaintia pitää pystyä ennustamaan, jotta säteilykeila siirretään oikeaan kohtaan

huomioiden viiveen aikana tapahtunut kasvaimen liike. Ennustaminen perustuu hengitysliikkeen malleihin, jotka pyrkivät ennustamaan hengitysliikkeen aiheuttamaa kasvaimen liikettä muun muassa hyödyntämällä kasvaimen sijainnin määrityksestä saatavaa korrelaatioinformaatiota. [17, 34] Malleista on julkaistu katsausartikkeli vuonna 2013 [35].

(c) Säteilykeilan uudelleenkohdistaminen isosentrisissä lineaarikiihdyttimissä onnistuu liikuttamalla MLC:itä tai hoitopöytää. [33]

(d) Vaikka kasvainta seuraavissa menetelmissä sisäistä marginaalia pystytään mahdollisesti pienentämään huomattavastikin, aiheutuu hengitysliikkeestä silti poikkeavuuksia suunnitellun ja toteutuneen annosjakauman välille johtuen keuhkojen tilavuuden muutoksesta aiheutuvasta säteilyn vaimentumisen vaihtelusta ja kohdealueen, normaalikudosten ja riskielinten suhteellisten sijaintien muutoksista. [17]

7.5 Hengitystahdistettu sädehoito

7.5.1 Yleistä

Hengitystahdistus- ja hengityspidätystekniikoissa säteilyä annetaan vain tietyssä vaiheessa potilaan hengityssykliä. Näin elinten fraktion aikaista liikettä pyritään saamaan vähennettyä, minkä seurauksena sisäistä marginaalia voidaan pienentää. Tämä puolestaan vähentää terve kudosten säderasitusta ja mahdollistaa suuremmat annokset hoidon kohdealueelle. Sekä kuvantaminen että hoito toteutetaan samalla tekniikalla samaan vaiheeseen hengityssykliä. Hengityssykli määritetään mittaamalla potilaan hengitysprofiili eli mikä tahansa hengitysliikkeen kanssa korreloiva signaali ajan funktiona. Hengitysprofiilin mittaamenetelmiä esitettiin luvussa 7.1.

Hengitysprofiilin mittaamiseen perustuvissa hengitystahdistustekniikoissa on suunnittelukuvauksenvaiheessa tutkittava, millä tavalla hengitysprofiili korreloi kasvaimen liikkeen kanssa. Tämä siksi, jotta tekniikasta riippuen osataan valita sellainen hengityssyklin vaihe, jossa hoito on mielekkäintä antaa, ja valita myös muut tekniikkakohdattaiset asetukset. Yleensä uloshengityksen lopussa kasvaimen liike on vähäisintä ja sisäänhengityksen lopussa terve kudosta voidaan säästää parhaiten säderasitukselta. Mahdollinen vaihe-ero tai viive kasvaimen liikkeen ja hengitysprofiilin välillä tulee määrittää ja ottaa huomioon hoidossa. Muutokset hengitysliikkeessä voivat aiheuttaa muutoksia hengitysprofiilin ja kasvaimen liikkeen välisessä korrelaatiossa suunnittelukuvauksen ja hoitojen välillä ja hoidon aikana, tai se voi jopa hävitä kokonaan. Tämän vuoksi ennen hoidon antamista hengitysprofiilin tarkkuus kuvata kasvaimen liikettä suunnittelukuvausta vastaavalla tavalla varmistetaan ottamalla tarkistuskuvia valituissa hengityssyklin vaiheissa. Muuten hengitysliikkeen huomioimisesta ei olisi hyötyä sisäisen marginaalin pienentämiseksi [36]. On myös varmistettava hengitysprofiilin toistettavuus hoitokertojen välillä ja niiden aikana. Tämä toteutetaan ohjeistamalla potilasta hengityksessä. Tässä voidaan käyttää ääniohjeistusta ja visuaalista ohjeistusta, potilaalle voidaan esimerkiksi näyttää videokuvaa hänen

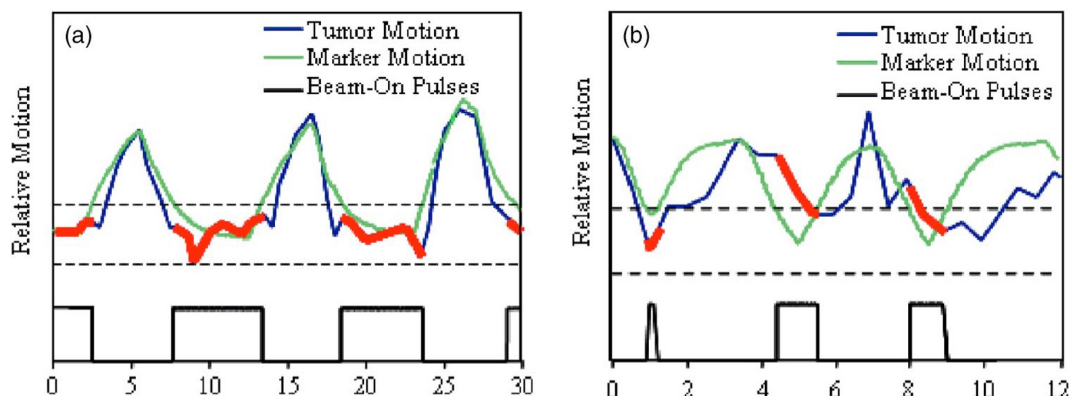
hengitysprofiilista [24]. Tutkimuksessaan Lee ym. [37] havaitsivat, että yhdistetty ääni- ja video-ohjeistus paransi keuhkokasvainten sijaintien uudelleentuotettavuutta. Lisäksi hystereesis-ilmion takia tulee pitäytyä hoidon suunnitteluvaiheessa valitussa hengitysvaiheessa. Jos pelkästään mitattua hengitysprofiilia käytetään kuvaamaan kohdealueen liikettä hoidon aikana, aiheutuu tästä mahdollisesti hoidon kohdistukseen jonkin asteinen virhe johtuen hoidon aikana tapahtuvista muutoksista kasvaimen ja hengitysprofiilin välisessä korrelaatiossa (liikelaajuudessa ja vaihe-erossa) verrattuna tilanteeseen suunnittelukuvauksessa. Tämä tulee huomioida sisäisen liikkeen marginaalissa. [17]

7.5.2 Hengitystahdistustekniikat

Hengitystahdistushoidossa potilaan annetaan hengittää vapaasti, hänen hengityssykli määritetään mittaamalla hänen hengitysprofiilinsa jollain ulkoisella menetelmällä (luku 7.1) ja häntä sädetetään tietyssä vaiheessa hengityssykliä. Tätä vaihetta kutsutaan ikkunaksi (gate). Ikkunan paikka tarkoittaa sitä hengityssyklin vaihetta, jossa säteilyä annetaan, ja leveys säteilyn antamisen ajallista kestoa. Päätös ikkunan paikasta ja leveydestä tehdään tutkimalla mitattua hengitysprofiilia ja sen kutakin vaihetta vastaavaa 4D TT -kuvapakkaa. Yleensä ikkuna valitaan sellaiseen kohtaan hengitysprofiilia, jossa kohdealueen liike on vähäistä, kuten uloshengityksen loppuun, tai jossa tervekudosta pystytään säästämään paremmin säteilyltä, kuten sisäänhengityksen loppuun, jossa keuhkojen tilavuus on suurin. Kasvain mahdollisesti liikkuu jonkin verran sädetyksen aikana ikkunan sisällä, ja tätä liikettä kutsutaan residuaaliliikkeeksi. Ikkunan leveyden valinta onkin kompromissi residuaaliliikkeen ja säteilytysajan välillä. Koska säteily ei ole jatkuvasti päällä, on tahdistettu hoito pidempikestoisempi kuin tavallinen. Liian pieni ikkunan leveys kyllä minimoi kasvaimen liikkeen, mutta tekee hoidosta liian pitkän lisäten riskiä muutoksiin potilaan asennossa ja hengityssyklissä. Hengityksen ohjeistus voi mahdollistaa suuremman sädetysajan kasvattamatta sädetyksen aikaista liikelaajuutta. [17, 26]

Tahdistus voidaan tehdä perustuen hengitysprofiilin amplitudiin tai vaiheeseen; puhutaan amplituditahdistetusta ja vaihetahdistetusta hoidosta. Hengitysprofiilin amplitudilla tarkoitetaan tässä tapauksessa signaalin suhteellista sijaintia hengitysliikkeen ääripäiden eli sisään- ja uloshengityksen välillä. Amplituditahdistuksessa säteilytys tapahtuu signaalin ollessa suhteellisen sijainnin määrittelevän ikkunan sisällä. Hengitysprofiilin vaiheella puolestaan tarkoitetaan hengitysprofiilin jaksollisuuden toteutumista. Säteilytys tapahtuu signaalin vaiheen ollessa määritetyn vaiheikkunan sisällä. Kuten jo 4D TT:n yhteydessä luvussa 7.2.2 mainittiin, korrelaatio sisäisten elinten liikkeen ja ulkoisen hengitysprofiilin välillä on kuitenkin voimakkaampaa amplitudilajittelussa, mikä pätee myös amplituditahdistukseen. Molemmissa tapauksissa on tärkeää, että hengitys on toistettavissa syklistä toiseen. [17, 26]

Tahdistuksen suunnittelu etenee seuraavasti. Potilas kuvataan 4D TT:llä. Kuvien



Kuva 6. Ulkoisen markkeripalikan liikkeen ja CTV:n liikkeen vertailu potilaalla, jolla näiden signaalien välillä ei ole vaihe-eroa (a), ja potilaalla, jolla vaihe-eroa on (b). Katkoviivat määrittelevät hengitystahdistuksen ikkunan. Sädetykset kytkeytyy päälle, kun markkerin liike osuu ikkunan sisälle. Sädetyksen aikaiset CTV:n liikkeet on korostettu punaisella. (Lähteestä Keall ym. [17], joka on saatavilla lisenssillä CC BY 3.0. © 2006 American Association of Physicists in Medicine.)

ja hengitysprofiilin avulla tutkitaan sisäisen anatomisen kohteen ja ulkoisen hengitysprofiilin välistä korrelaatiota, jonka pohjalta tehdään päätökset tahdistusikkunan paikasta hengitysprofiilissa, amplitudi- tai vaihetahdistuksesta, ikkunan leveydestä eli säteilytysajasta ja sisäisen marginaalin suuruudesta. Lähtökohtaisesti päätöksiin voivat vaikuttaa muutkin asiat: esimerkiksi sisäänhengityksessä keuhkojen tilavuus on suurempi ja etäisyys selkäyttimeen kasvaa. Segmentoinnit ja marginaalit tehdään valittua amplitudia tai vaihetta vastaavaan kuvapakkaan. [17, 26]

Hoidossa potilasta ohjeistetaan hengittämään samalla tavalla kuin kuvantamiskerralla. Vaihe-ero sisäisen liikkeen ja hengitysprofiilin välillä huomioidaan hoidon aikana viivästyttämällä sädetyksen alkamista vaihe-eron verran. Vaihe-eroa on havainnollistettu kuvassa 6. Hoito aloitetaan, kun potilaan hengitysprofiili on vakiintunut halutunlaiseksi. Suunnittelukuvauksessa valittua hengityssyklin ikkunaa vastaava potilaan asettelu ja anatomia varmistetaan ottamalla potilaasta tarkistuskuvia kyseisen ikkunan aikana ennen hoitoa. [17, 26]

Tahdistetut hoitokerrat kestävät 2–10 minuuttia kauemmin kuin tavalliset riipuen potilaan myöntyvyydestä [17]. Hengitystahdistus voi sopia hengityspidätystä paremmin potilaille, jotka eivät kykene pidättämään hengitystään vaadittavan ajan verran [26].

7.5.3 Hengityspidätystekniikat

Hengityspidätushoidoissa potilaan hengitysliike pysäytetään joko vapaaehtoisesti tai jollain tekniikalla valittuun hengityssyklin vaiheeseen muutamia kertoja, joiden aikana hoitofraktio annetaan. Hengityspidätystä käytetään pääasiassa keuhko- ja rintasyövien sädehoidossa. Rintasyövässä hoidon aikainen liike normaalissa hengityksessä on pientä, mutta sisäänhengityksessä pallea vetää sydäntä posteriorisesti ja inferiorisesti pois rinnasta, mikä voi vähentää sekä sydämen että keuhkojen säderasi-

tusta. [17] Hengitysprofilia voidaan mitata luvussa 7.1 mainituilla tekniikoilla. Kaksi käytetyintä kaupallista tekniikkaa hengityspidätushoidoissa ovat RPM-järjestelmä (luku 7.1.1) ja ABC-menetelmä (luku 7.1.3) [24].

DIBH

Syvässä sisäänhengityksen pidätushoidossa tai DIBH-hoidossa (deep-inspiration breath hold) potilasta ohjeistetaan pidättämään hengitystään syvän sisäänhengityksen jälkeen, jolloin häntä sädetetään. Ohjeistuksen avulla varmistetaan tarpeeksi syvä sisäänhengitys ja sen uudelleentuotettavuus. Toistettavuutta voidaan parantaa, jos potilaat pystyvät seuraamaan omaa hengitysprofiliaan. DIBH-tekniikka vähentää merkittävästi elinten liikettä ja usein muuttaa anatomiaa siten, että riskielinten säderasitus vähenee. [17] Langen et al. [19] viittaavat tutkimuksiin, joissa DIBH-tekniikan on havaittu pienentävän kasvaimen liikettä ja säteilytettävän keuhkokudoksen määrää. Erään tutkimuksen perusteella DIBH-tekniikalla kohdealueen annosta pystytään kasvattamaan ja samanaikaisesti pitää normaalikudosten sivuvaikutusten riskit samansuuruisina.

Potilaat pystyvät pidättävät hengitystään noin 10–20 sekuntia. Jotkin potilaat eivät kykene pidättämään hengitystään tarpeeksi kauan aikaa johtuen esimerkiksi jostain hengityselimistön sairaudesta. Myös kyvyttömyys pidätyksen uudelleentuotamiseen ja tarpeeksi syvään sisäänhengitykseen ovat esteinä DIBH-hoidon käytölle. Hoidon harjoittelussa määritetään hengitysvaihe, jossa hoito annetaan, ja hengityksen pidätyksen kesto. Lisäksi suunnittelukuvauksen yhteydessä pitää varmistaa, että kasvaimen tai sitä sijaistavan rakenteen sijainti pysyy vakiona pidätyksen aikana ja on uudelleentuotettavissa pidätyskerrasta toiseen. Tätä varmistetaan myös ennen hoitoa hengityspidätyksessä otettavilla tarkistuskuvilla, joista nähdään säilyykö anatomia samanlaisena hoidossa kuin mitä se oli suunnittelukuvauksessa. Yksittäinen hoitokenttä tulisi antaa yhden hengityspidätyksen aikana, jos potilas siihen kykenee. IMRT hoidoissa yksittäiset kentät vaativat hieman pidempiaikaista hengityspidätystä, noin 20 sekuntia. DIBH-hoitokerta kestää yleensä 5–10 minuuttia kauemmin kuin vastaava hoito vapaassa hengityksessä. [17]

Esimerkki AlignRT-järjestelmän käytöstä

Seuraavassa on kuvattu yksi mahdollinen tapa hyödyntää AlignRT-järjestelmää DIBH-hoidoissa. Potilas 4D TT -kuvataan hengityspidätyksellä. Hoidon alussa potilas asetellaan normaalisti asettelun tarkistuskuvien avulla, esimerkiksi KKTT:tä käyttäen. Hoidossa AlignRT toimii ns. GateRT-tilassa, jossa se seuraa muutoksia potilaan vatsan ihon pinnassa hengitysliikkeestä johtuen. Tämä rekisteröity vatsan liike toimii eräänlaisena hengitysprofiilina ja sijaisrakenteena kasvaimen liikkeelle. Hoidon aikana AlignRT-järjestelmä tahdistaa säteilyn olemaan päällä silloin, kun vatsan ihon pinnan profiili vastaa referenssipintaa, joka on konstruoitu suunnittelu-

kuvauksen hengityspidätyksen aikaisista TT-leikekuvista. Ennen hoidon aloittamista käyttäjä on valinnut kiinnostuksen kohteena olevan alueen referenssipinnasta, jota järjestelmä seuraa. Kun kiinnostuksen kohteena olevan alueen ihon pinnan muoto on määriteltyjen toleranssirajojen sisällä referenssipintaa vastaavassa hengityssyklin vaiheessa, järjestelmä käynnistää sädetyksen. Se myös vastaavasti katkaisee sädetyksen, kun toleranssirajat ylittyvät tai alittuvat. [30]

8 Yhteenveto

Sädehoidossa tavoitteena on tuhota syöpäkudos ionisoivaa säteilyä käyttäen ja samanaikaisesti säästää ympäröivää normaalikudosta liialliselta säteilyltä, josta voi muuten olla seurauksena vakaviakin elämänlaatua haittaavia sivuvaikutuksia. Näiden tavoitteiden saavuttamisessa eräs tärkeimmistä keinoista on hoidon tarkka kohdentaminen syöpäkudosta sisältäviin alueisiin. Etenkin hengitysliikkeestä aiheutuu merkittävää elinten liikettä, mikä vaikeuttaa hoidon kohdentamista etenkin rintakehän alueen syövässä. Hengitysliike on perinteisesti otettu huomioon tarpeeksi suurella CTV:n ympärille määritellyllä ja sen liikkeen kattavalla sisäisellä marginaalilla, jolla varmistetaan CTV:n saavan paikallisen hallinnan edellyttämä annos liikkeistä huolimatta. Tämä tosin aina lisää alueen viereisten normaalikudosten säderasitusta, minkä johdosta joissain tapauksissa kohdealueelle ei voida antaa suurempaa annosta, mistä voisi olla potilaalle merkittävää kliinistä hyötyä. Hengityksen huomioivat hoitotekniikat tarjoavat tähän ongelmaan ratkaisuja. Niitä on käytettävä, jos hengitysliikkeestä aiheutuvat elinten liikelaajuudet ovat liian suuria tai jos niiden avulla voidaan säästää tervekudosta merkittävästi säderasitukselta. Menetelmien avulla hengitysliikkeestä aiheutuvaa elinten liikettä saadaan vähennettyä tai säteilykeila pystyy seuraamaan kohdealueen liikettä. Näiden seurauksena hoidon kohdentaminen parantuu, minkä johdosta sisäistä marginaalia saadaan pienennettyä ja siten vähennettyä tervekudosten säderasitusta ja usein kasvatettua kohdealueen annosta, mikä voi parantaa kliinistä vastetta. Potilaan kliinisen vasteen parantamisen täytyy aina olla tärkein tavoite ja oikeutus menetelmien käyttämiselle ja kehittämiselle. Hengitysliikkeestä aiheutuva elinten liike on toki vain yksi lukuisista muista mahdollisista virhelähteistä, joilla on vaikutusta toteutuneeseen annosjakaumaan sädehoidossa (luku 3).

Potilaiden hengitysliikkeet ovat hyvin yksilöllisiä ja vaihtelevat päivästä ja hengityssyklistä toiseen, minkä johdosta myös kasvaimien liikkeet ovat yksilöllisiä. Liikkeiden laajuudet ja niiden vaikutukset hoitoon tuleekin tutkia yksilöllisesti jokaisen potilaan kohdalla. Useimmiten kasvainta ei voida seurata suoraan jollain kuvantamismenetelmällä hoidon aikana, vaan liikkeen seurantaan käytetään erilaisia sijaisrakenteita, sisäisiä tai ulkoisia, joiden tiedetään korreloivan kasvaimen liikkeen kanssa.

Kasvaimeen tai sen läheisyyteen viedyt sisäiset markkerit ja niiden avulla tapahtuva kasvaimen reaaliaikainen seuranta hoidon aikana on kaikista tarkin tekniikka

huomioimaan hoidonaikainen elinten liike. Haittoina tekniikassa ovat sen invasiivisuus, markkerien sijaintien mahdollinen muuttuminen ja haasteet annoslaskennassa.

Hengitysprofiilin mittaamenetelmiä (luku 7.1) käytettäessä tulee selvittää hengitysprofiilin korrelaatio kasvaimen liikkeen kanssa. Korrelaatio on määritettävä hoidon suunnitteluvaiheessa, jotta pystytään valitsemaan hoidon kannalta mielekäs hengityssyklin vaihe, mutta myös ennen jokaista hoitoa asettelun tarkistuskuvilla kyseisissä hengityksen vaiheissa varmistamaan ettei korrelaatio ole muuttunut. Muuten hengitysliikkeen huomioimisesta ei olisi hyötyä sisäisen marginaalin pienentämiseksi. Silti korrelaatioissa tapahtuu jossain määrin muutoksia hoidon aikana, mikä huomioidaan sisäisen liikkeen marginaalissa. On myös varmistettava hengitysprofiilin toistettavuus hoitokertojen välillä ja niiden aikana ohjeistamalla potilasta hengityksessä.

Hengitystahdistustekniikassa potilas hengittää vapaasti ja säteilyä annetaan tiettyssä vaiheessa hengityssykliä; hengityspidätystekniikassa potilas puolestaan pidättää hengitystään tiettyssä hengityssyklin vaiheessa, jolloin hoito annetaan. Hengityspidätystekniikat vaativat potilaalta kykyä tarpeeksi syvään sisäänhengitykseen, pidättämään sitä vaadittavan ajan (10–20 s) ja kyvyn noudattaa ohjeistusta pidätyksen uudelleentuottamiseksi. RPM-järjestelmällä ja ABC-menetelmällä saavutetaan samanlaiset hyödyt, joten valinta niiden välillä perustuu suurilta osin siihen, kumpi on yhteensopivampi klinikan senhetkisen laitteiston kanssa [24]. ABC-menetelmä on tosin epämukavampi potilaan kannalta. Verrattuna hengitystahdistukseen hengityspidätyshoidoissa ei tarvitse kantaa huolta vaihe-erosta, TT-kuvantamisen kokonaisaika ja hoitoajat ovat lyhyempiä, potilaiden on helpompi noudattaa pidätystä ja hengityksen vaiheen uudelleentuottaminen on helpompaa [38]. Jotkut potilaat eivät kuitenkaan pysty pidättämään hengitystään ja näille tahdistus voi olla parempi vaihtoehto. Klinikoiden olisikin hyvä pystyä tarjoamaan myös tahdistushoitoja tällaisille potilaille, vaihtoehtoisesti voi käyttää FSB-menetelmää. Tahdistushoidoissa on suurempi riski residuaaliliikkeelle ja korrelaation muuttumiselle. Myös hoitoajat ovat pidempiä, mikä lisää riskiä muutoksiin potilaan asennossa ja hengityssykliä.

Kasvainta seuraavat menetelmät ja hengitystahdistustekniikat ovat siedettävempiä potilaalle käytettäessä ulkoisia markkereita hengitysprofiilin mittaamiseen kuin sisäisten markkereiden istuttaminen, mutta niissäkin ihon pinnalle täytyy asettaa jokin markkeri ennen jokaista hoitoa. SGRT-tekniikassa tätä samaa haittaa ei ole. RPM-järjestelmällä ja ABC-menetelmällä ei pystytä suoraan seuraamaan tai tahdistamaan hoitoa rinnan tai rintakehän seinämän sijaintiin perustuen. SGRT:llä ihon pinnan ja kehon osien sijaintia ja muotoa puolestaan pystytään seuraamaan suoraan, reaaliaikaisesti ja ilman sädetystä. Näin se mahdollistaa kokonaisvaltaisemman hoidon aikaisen potilaan asennon vakioisuuden varmistamisen, kun se tarkkailee laajaa alaa potilaan iholta. Siten se voi vähentää sekä hoidon aikaisia että hoitojen välisiä kohdistuksen virheitä, mikä mahdollistaa marginaalien pienentämisen. Tekniikan käyttö voi myös vähentää tarvetta ionisoivalle kuvantamiselle.

Lähdeluettelo

- [1] Jussila A-L, Kangas A, Haltamo M, toim. *Sädehoitotyö*. 1. painos. Helsinki: WSOYpro Oy; 2010.
- [2] Sipilä P. Sädehoito. Teoksessa: Pukkila O, toim. *Säteilyn käyttö*. Säteily- ja ydinturvallisuus -kirjasarja 3. Hämeenlinna: Säteilyturvakeskus; 2004. s. 183–218. URL: http://www.stuk.fi/documents/12547/494524/kirja3_2.pdf/e3c83751-35a6-4c9b-b28f-dd28262350fe (viitattu 21.01.2019).
- [3] Joiner M, van der Kogel A, toim. *Basic Clinical Radiobiology*. 4. painos. Great Britain: Hodder Arnold; 2009.
- [4] Suomen syöpärekisteri. URL: <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat> (viitattu 21.01.2019).
- [5] Holsti RL. Primaarikasvaimen hallinta – syövän hoidon avainongelma. *Duodecim*. 2002;118:779–86. URL: <http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/duo/duo92902.pdf> (viitattu 09.06.2016).
- [6] Lahtinen T, Holsti RL, toim. *Klininen säteilybiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 1997.
- [7] Joensuu H, Ojala A, Kouri M, toim. *Klininen sädehoito*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2002.
- [8] Kouri M, Kangasmäki A. Moderni sädehoito. *Duodecim*. 2009;125:947–958. URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo98024.pdf> (viitattu 02.06.2016).
- [9] Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(9):737–747. DOI: 10.1038/nrc1451.
- [10] *Sädehoitofysiikan sanasto. Sädehoitofysiikan sanastotyöryhmän ehdotus*. Helsinki: Säteilyturvakeskus; 1997.
- [11] Nienstedt W, Hänninen O, Arstila A, Björkqvist S-E. *Ihmisen fysiologia ja anatomia*. 12. uudistettu painos. Porvoo: WSOY; 1999.
- [12] Khan FM. *The physics of radiation therapy*. 3. painos. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- [13] IAEA. *Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy*. IAEA Human Health Series No. 31. Vienna: IAEA; 2016. URL: <https://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/10668/Accuracy-Requirements-and-Uncertainties-in-Radiotherapy> (viitattu 26.01.2019).
- [14] Elith C, Dempsey SE, Findlay N, Warren-Forward HM. An Introduction to the Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) Techniques, Tomotherapy, and VMAT. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2011;42(1):37–43. DOI: 10.1016/j.jmir.2010.11.005.

- [15] Baker GR. Localization: conventional and CT simulation. *The British Journal of Radiology*. 2006;79:S36–49. DOI: 10.1259/bjr/17748030.
- [16] Loo BW, Chang JY, Dawson LA, Kavanagh BD, Koong AC, Senan S et al. Stereotactic ablative radiotherapy: what’s in a name? *Practical Radiation Oncology*. 2011;1(1):38–39. DOI: 10.1016/j.prro.2010.07.001.
- [17] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76: Respiratory motion in radiation oncology. *Medical Physics*. 2006;33(10):3874–3900. DOI: 10.1118/1.2349696.
- [18] Säteilylaki 9.11.2018/859 66 §. Finlex, Ajantasainen lainsäädäntö. URL: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2018/20180859#L10P66> (viitattu 28.04.2019).
- [19] Langen K, Jones D. Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;50(1):265–278. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01453-5.
- [20] Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online Adaptive Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2017;99(4):994–1003. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.023.
- [21] West JB. *Respiratory physiology: the essentials*. 9. painos. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [22] ”respiratory system”. Merriam-Webster. 2019. URL: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/respiratory+system> (viitattu 19.02.2019).
- [23] Shih HA, Jiang SB, Aljarrah KM, Doppke KP, Choi NC. Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004;60(2):613–622. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.031.
- [24] Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2015;62(1):74–81. DOI: 10.1002/jmrs.96.
- [25] Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque JV et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53(4):822–834. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02803-1.
- [26] Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Medical Physics*. 2001;28(10):2139–2146. DOI: 10.1118/1.1406524.

- [27] Otani Y, Fukuda I, Tsukamoto N, Kumazaki Y, Sekine H, Imabayashi E et al. A comparison of the respiratory signals acquired by different respiratory monitoring systems used in respiratory gated radiotherapy: Comparison of respiratory monitoring system. *Medical Physics*. 2010;37(12):6178–6186. DOI: 10.1118/1.3512798.
- [28] Li XA, Stepaniak C, Gore E. Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system: Respiratory gating with pressure sensor. *Medical Physics*. 2005;33(1):145–154. DOI: 10.1118/1.2147743.
- [29] Rong Y, Walston S, Welliver MX, Chakravarti A, Quick AM. Improving Intra-Fractional Target Position Accuracy Using a 3D Surface Surrogate for Left Breast Irradiation Using the Respiratory-Gated Deep-Inspiration Breath-Hold Technique. *PLoS ONE*. 2014;9(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0097933.
- [30] Hoisak JD, Pawlicki T. The Role of Optical Surface Imaging Systems in Radiation Therapy. *Seminars in Radiation Oncology*. 2018;28(3):185–193. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.02.003.
- [31] Lu W, Parikh PJ, Hubenschmidt JP, Bradley JD, Low DA. A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT. *Medical Physics*. 2006;33(8):2964–2974. DOI: 10.1118/1.2219772.
- [32] Pollock S, Kipritidis J, Lee D, Bernatowicz K, Keall P. The impact of breathing guidance and prospective gating during thoracic 4DCT imaging: an XCAT study utilizing lung cancer patient motion. *Physics in Medicine and Biology*. 2016;61(17):6485–6501. DOI: 10.1088/0031-9155/61/17/6485.
- [33] Dieterich S, Green O, Booth J. SBRT targets that move with respiration. *Physica Medica*. 2018;56:19–24. DOI: 10.1016/j.ejmp.2018.10.021.
- [34] Verellen D, Ridder MD, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(12):949–960. DOI: 10.1038/nrc2288.
- [35] McClelland J, Hawkes D, Schaeffter T, King A. Respiratory motion models: A review. *Medical Image Analysis*. 2013;17(1):19–42. DOI: 10.1016/j.media.2012.09.005.
- [36] Korreman SS, Juhler-Nøttrup T, Boyer AL. Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction, unless combined with respiratory correlated image guidance. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;86(1):61–68. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.10.038.
- [37] Lee D, Greer PB, Lapuz C, Ludbrook J, Hunter P, Arm J et al. Audiovisual biofeedback guided breath-hold improves lung tumor position reproducibility

- and volume consistency. *Advances in Radiation Oncology*. 2017;2(3):354–362. DOI: 10.1016/j.adro.2017.03.002.
- [38] Berson AM, Emery R, Rodriguez L, Richards GM, Ng T, Sanghavi S et al. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: Comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2004;60(2):419–426. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.037.